

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 165

Contribution Expérimentale à l'Etude
de la
NARCOSE CHLOROFORMIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André ARTHUS

Privat Docent de l'Université de Lausanne (Suisse)

Chef des Travaux de l'Institut de Physiologie

Né le 27 Janvier 1903 à LILLE (Nord)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1932

**Contribution Expérimentale à l'Etude
de la NARCOSE CHLOROFORMIQUE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 165

Contribution Expérimentale à l'Etude
de la
NARCOSE CHLOROFORMIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1932

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André ARTHUS

Privat Docent de l'Université de Lausanne (Suisse)

Chef des Travaux de l'Institut de Physiologie

Né le 27 Janvier 1903 à LILLE (Nord)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	IATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	BERNHEIM	MORENAS
RHENTER	DEVIC	DECHAUME	REPATTU Ch.
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch....
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBRON	ENSELME Ch....
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SÉDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERARD, président ; MOREL, assesseur ;
ARLOING et DUMAS

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Qui m'a enseigné l'amour de la
Science expérimentale.

A MON BEAU-PÈRE LE DOCTEUR SARGNON

Dont l'ardeur pour la recherche
scientifique a été pour moi un si
noble exemple depuis quelques an-
nées.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A LA MÉMOIRE DE MON AMI LE DOCTEUR JEAN FAVRE

Avec qui j'ai fait toutes mes
études médicales.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERARD

Professeur de Clinique Chirurgicale

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre Associé de l'Académie de Médecine

Nous offrons ce travail en hommage de notre très profonde reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont les précieux conseils nous
ont permis d'achever ce travail et
dont la vive amitié, qu'il veut bien
nous témoigner, est un si grand
appui pour un jeune.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS
Chevalier de la Légion d'Honneur — Croix de Guerre

Qui ont bien voulu accepter de
faire partie de notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-LOUIS NICOD
Professeur d'Anatomie Pathologique
à l'Université de Lausanne

Auquel nous tenons à exprimer
notre reconnaissance pour son très
précieux concours.

Contribution Expérimentale à l'Étude de la NARCOSE CHLOROFORMIQUE

Introduction

SOMMAIRE. — *Source de ce travail. — Historique.*
Ce travail est une contribution expérimentale.

Les recherches que je me propose d'exposer ci-dessous ont pour origine une note, présentée par le Professeur Paul Bert à la Société de Biologie le 8 août 1885, sous le titre « Intoxication chronique par le chloroforme » (C. R. Soc. Biol., vol. 37, p. 371), note qui tomba sous mes yeux alors que je m'appliquais à me documenter sur l'Anesthésie, en me reportant aux sources expérimentales.

Je résume ici cette note que je reproduirai *in extenso* au début du premier chapitre :

Un chien a été soumis quotidiennement, pendant 32 jours, à des inhalations de chloroforme. L'animal semble avoir montré une certaine accoutumance. Les faits particuliers signalés sont :

- 1° La perte du poids ;
- 2° Une perforation de la cornée ;
- 3° Modifications de l'élimination urinaire et de l'excrétion de l'urée ;

4° La mort au cours de la chloroformisation le 32^e jour.

L'autopsie a révélé surtout un amaigrissement général et des lésions portant spécialement sur le foie et les reins.

Qu'il me soit permis d'ajouter quelques remarques.

Mon travail est purement expérimental et ne peut être qu'une très lointaine contribution à l'étude des problèmes soulevés par l'anesthésie en médecine humaine.

Je m'en voudrais de ne pas rappeler ici ce que nous devons dans nos connaissances actuelles sur l'anesthésie aux si nombreux et remarquables travaux de S. Arloing à l'Ecole vétérinaire de Lyon sur la narcose par le chloroforme, l'éther, le chloral, travaux dont la répercussion a été si profonde et si persistante sur le mode d'anesthésie humaine notamment et qui ont fait que pendant longtemps les Maîtres de la Chirurgie lyonnaise ont gardé toute leur préférence pour la narcose à l'éther.

Qu'il me soit permis aussi d'exprimer le regret que les circonstances ne m'aient pas permis d'étudier plus spécialement la narcose humaine auprès des maîtres actuels de la chirurgie à Lyon — comme aussi de compléter certaines parties de ce travail sous la direction du Professeur Doyon, auquel je tiens à adresser ici l'hommage de mon respect.

Je remercie aussi mon père, le Professeur Arthus, pour l'aide précieuse qu'il m'a prodiguée pendant les deux années que durèrent mes expériences, ses nombreux conseils et le ferme appui que fut toujours pour

moi sa rigueur dans l'application de la méthode expérimentale.

Nous étant adressé, dans nos recherches, exclusivement au pigeon et au cobaye (et ceci pour des raisons matérielles), nos conclusions expérimentales pour intéressantes et précises qu'elles soient, ne paraissent malheureusement pas susceptibles d'être appliquées directement en clinique humaine. Nous n'ignorons pas qu'à côté des accidents brutaux de l'anesthésie humaine (auxquels on a cherché à s'opposer par de multiples modifications dans la technique d'administration — et notamment par l'emploi des mélanges titrés) les conséquences de la pénétration du chloroforme dans l'organisme sont parfois très graves en raison des dégénérescences viscérales qui peuvent en résulter.

Il est d'ailleurs probable que ces effets nocifs sont préparés et favorisés par les intoxications exogènes et endogènes chez les sujets qui doivent être soumis à l'anesthésie, ainsi que par l'empoisonnement toxique, fruit de l'infection qui, précisément, conduit le malade au chirurgien.

Malgré ces réserves qui devaient être faites, nous soumettons avec confiance notre travail à l'appréciation de notre Jury, parce qu'en Biologie toutes les contributions expérimentales peuvent être utiles, surtout lorsqu'elles sont le fruit d'une observation et d'une expérimentation rigoureuses de deux années.

PLAN DU TRAVAIL

Dans un premier chapitre j'exposerai la genèse de ce travail, les conditions générales de mes expériences, les motifs qui nous ont dirigé dans l'élaboration de notre plan expérimental.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude des effets d'une anesthésie unique par le chloroforme et nous servira de point de comparaison pour les faits exposés aux chapitres suivants.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude des anesthésies répétées, correspondant à ce que Paul Bert appelait « anesthésie chronique ». Nous avons envisagé alors principalement les effets de l'intoxication chronique par le chloroforme.

Pour tâcher de mettre en lumière le rôle joué par l'état antérieur du sujet dans sa résistance à cette intoxication, nous avons réalisé chez nos animaux d'expérience des conditions particulières (par injection ou ingestion de vitamines, par tel procédé qui permet de pratiquer l'épargne azotée); ces recherches constituent le quatrième chapitre.

Le dernier chapitre est consacré aux faits anatomo-pathologiques et toxicologiques.

En raison du nombre assez important de faits observés, nous avons préféré les rassembler en des « Conclusions partielles » imprimées à la fin de chaque chapitre.

Enfin nous présentons des conclusions générales qui résument pour le lecteur l'ensemble de notre contribution expérimentale physio-pathologique et nous terminons par un index bibliographique.

CHAPITRE PREMIER

SOMMAIRE. — *Note de Paul Bert qui sert de point de départ à ce travail. — Remarques à propos de cette note. — Exposé de la technique suivie : choix de l'anesthésique, des animaux, du mode d'anesthésie.*

Je transcris *in extenso* la note de Paul Bert, résumée déjà dans mon introduction :

« Un chien de 6 kil., bien portant, fut soumis quotidiennement, pendant 32 jours, à des inhalations de chloroforme. Chaque jour, à la même heure, on lui faisait respirer pendant 35 minutes un mélange de 10 grammes de chloroforme et 100 litres d'air. L'animal était soumis à un régime régulier ; l'urine était recueillie dans des flacons placés au-dessous de la cage.

« Le temps employé à obtenir l'anesthésie n'a guère varié pendant ces 32 jours : le chien ne s'est endormi ni plus rapidement ni plus lentement. Il a fallu en général dix à douze minutes chaque fois pour amener l'insensibilité.

« Dans les premiers jours, il arrivait souvent qu'une fois l'anesthésie obtenue l'animal se réveillait pendant quelques minutes. Les pupilles, qui étaient

« contractées au moment de l'insensibilité, se dila-
« taient ; les yeux, qui étaient fermés, se rouvraient ;
« le chien jetait quelques cris, puis il se rendormait
« profondément jusqu'à la fin.

« Au début des premières séances, l'animal mani-
« festait une répugnance très vive pour la chlorofo-
« risation. Il fallait le lier fortement pour l'empê-
« cher de se débattre ; la phase d'agitation était vio-
« lente. Peu à peu, le chien sembla s'accoutumer à
« ces inhalations journalières : il se laissa attacher
« plus facilement, la phase d'agitation fut plus calme.
« Bientôt, vers le vingtième jour, on n'eut presque
« plus besoin de le fixer, il venait presque spontané-
« ment sur la table d'opération ; la période d'agita-
« tion n'était marquée que par de faibles plaintes.
« La tendance à l'accoutumance paraissait des moins
« contestables ; même, un dimanche (26^e jour), où
« l'on n'avait pas donné de chloroforme, le chien
« sembla incommodé : à peu près à l'heure où on
« lui faisait d'ordinaire les inhalations, il poussa des
« cris plaintifs qui s'accrochèrent dans la soirée et
« pendant une partie de la nuit. Il se conduisit
« comme les éthéromanes privés de leur poison fa-
« vor.

« Les vomissements succédant à l'anesthésie ne se
« sont montrés que dans les deux premiers jours : le
« réveil était très agité et suivait de très près l'arrêt
« de la chloroformisation. A mesure que l'accoutu-
« mance s'établissait, le réveil fut plus tranquille, l'ani-
« mal fut plus déprimé. Dans sa cage, il paraissait
« plongé dans une somnolence presque complète à

« partir du douzième jour ; cependant quand on
« l'appelait, il répondait par des caresses.

« A partir du troisième jour, le chien mangeait très
« peu : il laissait sa nourriture presque sans la tou-
« cher. La viande seule était en partie absorbée. Dans
« les derniers jours, l'inappétence était absolue : de
« la viande donnée directement avec la main n'était
« plus acceptée.

« En revanche, l'animal buvait beaucoup : sa jatte
« d'eau était toujours vide. Même après le réveil, il
« avalait avec avidité l'eau laissée à sa disposition.

« *Perte de poids.* — Pendant les 32 jours d'expé-
« rience, l'animal perdit 1 kil. 700 de son poids. Il
« tomba de 6 kilos à 4 kil. 300, c'est-à-dire qu'il dimi-
« nua de 14 %.

Je transcris exactement la note du Professeur Paul Bert. Mais on reconnaîtra facilement qu'il a fait une erreur dans ce calcul. La diminution relative du poids de l'animal n'est pas de 14 % : elle est de 28 %.

« L'amaigrissement fut plus marqué pendant les
« premiers jours. En voici le résumé :

« Du 1^{er} au 7^e jour, perte de poids : 700 gr. ou
« 116 gr. par jour ;

« Du 7^e au 13^e jour, perte de poids : 300 gr. ou
« 50 gr. par jour ;

« Du 13^e au 19^e jour, perte de poids : 200 gr. ou
« 33 gr. par jour ;

« Du 19^e au 25^e jour, perte de poids : 200 gr. ou
« 33 gr. par jour ;

« Du 25^e au 30^e jour, perte de poids : 300 gr. ou
« 60 gr. par jour.

« A partir du 27^e jour, on constata des lésions des
« yeux (conjonctivite purulente, perforation de la
« cornée, etc.). Une fois, on rencontra des selles san-
« guinolentes et diarrhéiques.

« *Urine.* — Dans les trois premiers jours, la quan-
« tité d'urine émise était très faible : il fallait même
« sonder l'animal pour en retirer. Le lendemain de
« la première inhalation, il n'y eut pas d'urine ren-
« due.

« Vers le 6^e jour, l'urine devint abondante. Le
« chiffre s'éleva au-dessus du chiffre normal. Pen-
« dant les jours suivants, il se tint encore élevé,
« jusque vers le 20^e jour. A partir de ce moment,
« il s'abaisa jusqu'à la fin.

« La quantité d'urée excrétée fut très faible pen-
« dant les trois premiers jours (moyenne 0 gr. 5 par
« jour dans les trois premiers jours) ; elle augmenta
« subitement le quatrième (moyenne 4 gr. 5 dans les
« trois jours suivants). C'est pendant cette période
« que l'amaigrissement journalier fut le plus consi-
« dérable.

« Durant le second et le troisième septenaires, la
« quantité d'urée fut très grande, alors que l'amaigris-
« sement journalier était plus faible.

« Pendant le deuxième septenaire, la moyenne de
« l'urée rendue journellement était de 7 gr. 50, avec
« maximum de 11 gr. 37 et minimum de 3 gr. 8. (La
« quantité d'urée rendue antérieurement par le chien
« bien portant était de 2 gr. 62.)

« Pendant le troisième septenaire, la moyenne

« journalière de l'urée était de 6 gr. 3 (maximum
« 12,42, minimum 2,63).

« Enfin, dans les derniers jours, cette moyenne
« était de 2 gr. 28 (avec maximum 5,74 et minimum
« 0,68).

« *Résumé :*

« Etat normal 2 gr. 62

« 3 premiers jours 0 gr. 5
(amaigrissement général).

« 3 jours suivants 4 gr. 5
(amaigrissement général).

« 2^e septenaire 7 gr. 5
(amaigrissement faible).

« 3^e septenaire 6 gr. 3
(amaigrissement faible).

« Derniers jours 2 gr. 8
(amaigrissement assez considérable).

« Jamais on ne constata ni albumine, ni sucre, ni
« chloroforme dans l'urine.

« Le 6^e jour, on y rechercha les pigments biliaires.
« On obtint nettement leur réaction jusqu'au dernier
« jour.

« Le chien mourut le 32^e jour, pendant la chloro-
« formisation.

« L'autopsie fut faite immédiatement après la
« mort.

« *Autopsie :*

« *Amaigrissement général.* La peau est saine par-
« tout. Pas d'abcès.

« Le *tissu cellulaire* sous-cutané est mince et

« presque complètement privé de graisse : à peine
« une légère couche de graisse jaunâtre.

« Les *muscles* pectoraux sont atrophiés et pâles.

« *Ouverture du thorax.* — Pas d'adhérence des plè-
« vres, ni du péricarde ; à peine un peu de liquide
« dans le péricarde.

« Les *poumons* sont congestionnés, mais ils se lais-
« sent complètement pénétrer par l'insufflation. Pas
« de noyaux d'infarctus pulmonaire ou de pneumo-
« nie. Pas d'épanchement pleurétique.

« Le *cœur* est en relâchement complet : on cons-
« tate des points de dégénérescence graisseuse dans
« les parois des ventricules.

« *Ouverture de l'abdomen.* Le *grand épiploon* est
« très diminué : il ne renferme pas de graisse.

« L'*estomac* est très rétracté : il est vide. La mu-
« queuse est fortement plissée : dans la région car-
« diaque, elle est très congestionnée, très pâle dans
« la région pylorique.

« L'*intestin grêle* est également très rétracté ; ses
« tuniques sont durcies, très résistantes au toucher.
« On trouve de la bile jusqu'à la valvule iléo-cæcale.
« Le calibre de l'intestin est très rétréci ; parfois on
« aurait peine à y faire passer une aiguille à tricoter.
« Quelques ténias dans l'iléon.

« Le *gros intestin* contient des matières fécales.

« Le *foie* pèse 220 grammes. Il est en complète dé-
« générescence graisseuse, sa surface est granitée ;
« la coupe est jaune et onctueuse au toucher. Son
« tissu se laisse écraser facilement sous le doigt ; il

« ne paraît pas y avoir de sclérose. La vésicule biliaire est pleine d'une bile très verte.

« Le *pancréas* est congestionné ; la *rate* est atrophiée.

« Les *reins* se décortiquent difficilement : la région corticale est congestionnée ; par places, il y a des zones graisseuses.

« La *vessie* contient de l'urine (pas d'albumine, ni de sucre, mais des pigments biliaires).

« Le *sang* qui s'écoule de l'animal est en très petite quantité. La capacité respiratoire est faible.

« Le *cerveau* et la *moelle* ne présentent pas d'altérations visibles à l'œil nu.

« Les *yeux* sont atteints d'une perforation de la cornée, avec pénétration du pus dans la chambre antérieure. Pas d'altération du cristallin, ni du corps vitré. »

Cette note se rapporte donc à une unique expérience, que Paul Bert n'a ni reprise ni précisée. Cette expérience nous apparaît comme une prise de possession d'un sujet, qu'on se propose d'explorer plus tard, mais que, présentement et pour un certain temps, il faut négliger pour quelque bonne raison. Or, c'est vers cette époque que Paul Bert s'en alla remplir en Extrême-Orient les fonctions de Résident général de France en Indochine et y mourut. Les disciples de Paul Bert : Regnard, Blanchard, Dubois, Loye, qui avaient pris part aux recherches expérimentales de leur maître, non plus que son suppléant à la Sorbonne et successeur dans la chaire de physio-

logie de la Faculté des Sciences de Paris, Dastre (auteur d'un ouvrage sur la Physiologie générale de l'Anesthésie) ne reprirent l'expérience de Paul Bert. A ma connaissance (et pourtant je me suis efforcé de recueillir des documents bibliographiques aussi complets que possible) personne n'a fait l'étude de cette anesthésie chronique que Paul Bert avait incontestablement songé à réaliser méthodique et largement étendue.

La note de Paul Bert doit être analysée avec soin.

Remarquons tout d'abord qu'il ne s'agit pas ici d'un travail expérimental normal et régulier, mais tout simplement *d'une* expérience, d'une unique expérience, sorte de « coup de sonde », comme ont coutume d'en donner maints savants avant d'entreprendre méthodiquement et systématiquement une recherche.

L'observation est assurément présentée fort exactement et avec force détails et précisions. Mais que vaut-elle en vérité? Nous ne le pourrions savoir que si des rapprochements, confrontations, comparaisons pouvaient être institués avec des observations équivalentes faites sur d'autres sujets d'expérience. L'élément ou facteur individuel peut, comme on le sait, jouer un rôle souvent important, parfois même considérable, en beaucoup de domaines physiologiques et biologiques, et ce n'est qu'en multipliant les observations et expériences, en les ordonnant et surtout en les sériant, qu'on peut parvenir à l'éliminer. Nous ne saurions affirmer que d'autres chiens se seraient comportés comme le chien dont parle Paul Bert en sa note de la Société de Biologie, dans les conditions où fut faite

l'observation; nous ne saurions affirmer surtout que toutes choses (même de détail) se seraient présentées pour d'autres chiens exactement, rigoureusement comme elles se sont présentées pour celui-ci.

Au cours de mon travail, on verra parfois se glisser, entre plusieurs nombres concordants, un nombre exceptionnel, traduisant l'intervention exagérée de ce facteur individuel, mauvais compagnon de route pour le chercheur biologiste, facteur individuel, dont nous pouvons reconnaître les effets, sans pouvoir en fixer même approximativement la nature.

Paul Bert d'ailleurs,, vraisemblablement parce que son expérience était unique, n'a tiré de l'observation par lui publiée aucune conclusion. Sa note contient, en tout et pour tout, l'observation.

Expérimenter, c'est réaliser certaines conditions d'observation particulièrement favorables à la récolte de faits nouveaux et riches de conséquences. Mais comme on ne saurait à priori connaître toutes les conditions excellentement favorables, il est nécessaire, en un travail expérimental, de faire varier méthodiquement les diverses conditions.

Or, Paul Bert, opérant sur un seul chien, n'a pas pu faire varier les conditions expérimentales. Il n'a eu affaire qu'à une seule espèce animale, à un seul âge, à un seul poids. Il n'a employé qu'une seule et unique dose d'anesthésique, administré selon le seul rythme quotidien et avec une durée d'anesthésie journalière invariable.

C'est dire que vraiment l'observation de Paul Bert (et sans doute le physiologiste avisé qu'il était en

était-il convaincu) n'était rien de plus qu'une première expérience, dont les suivantes avaient probablement été conçues par lui, mais n'ont pas été réalisées.

Je montrerai, au cours de ce travail, que c'est justement en faisant varier les diverses conditions que j'ai notées tout à l'heure qu'on parvient à manifester la signification de la mort par chloroformisation répétée. L'observation de Paul Bert est mon point de départ : elle n'est rien de plus.

Technique

Mon travail traite de la chloroformisation chronique et non de l'anesthésie chronique. Sans doute, une comparaison des actions des divers agents anesthésiques de constitution chimique nettement différente pourrait-elle comporter des conclusions intéressantes. Mais une telle étude exigerait qu'on y consacrat un temps considérable et hors de proportion raisonnable avec l'importance probable des résultats. Les expériences que j'exposerai ici ont demandé deux années entières de travail quotidien : chacune de mes séries exigeait un mois environ, et, en raison des conditions instrumentales dans lesquelles je devais poursuivre mes essais et de la nature de ces essais, il m'était impossible de faire simultanément deux séries d'essais : chaque expérience devait être attentivement suivie, pour ne laisser échapper aucune particularité qui pourrait se présenter, et pour veil-

ler à ce que les conditions de l'observation soient rigoureusement celles dans lesquelles on devait se placer.

CHOIX DE L'ANESTHÉSIE

J'avais à choisir entre le chloroforme et l'éther pour faire cette recherche d'anesthésie répétée. J'ai utilisé le premier pour plusieurs raisons. Ce ne fut certes pas exclusivement, ni même essentiellement parce que Paul Bert avait chloroformé ! Mais, d'une part, le chloroforme est l'agent volatil d'anesthésie dont on fait exclusivement usage au Laboratoire de physiologie de Lausanne et, par suite, celui qu'on sait le mieux manœuvrer, et dont on connaît le mieux les défauts. D'autre part, la vaporisation du chloroforme est moins rapidement accomplie que celle de l'éther, le chloroforme, pourrait-on dire, est moins fuyant que l'éther, et la préparation de mélanges exactement titrés est, de ce fait, singulièrement plus facile à faire avec le chloroforme qu'avec l'éther. D'autre part encore le chloroforme ne donne pas de vapeurs inflammables, et sa manipulation, en un laboratoire où sont des étuves à gaz allumées, n'est pas dangereuse, comme seraient dangereuses les manipulations d'éther.

CHOIX DU MODE D'ADMINISTRATION

L'anesthésie chloroformique des animaux qui ont été utilisés pour mes recherches a toujours été faite

au moyen de mélanges titrés d'air et de chloroforme. En cela, j'ai procédé comme l'avait fait Paul Bert dans l'expérience dont j'ai précédemment parlé. En sa note. Paul Bert ne donne aucune indication sur la technique qu'il avait suivie. Mais j'ai pu être renseigné par le Professeur Maurice Arthus, qui travaillait en 1886 dans le laboratoire du Professeur A. Dastre, suppléant de Paul Bert, et qui a vu, à cette époque, encore installée au Laboratoire de la Sorbonne l'instrumentation dont il avait été fait usage par Paul Bert, ou plus exactement par ses assistants pour faire l'expérience sur laquelle je me suis déjà longuement étendu.

On préparait un mélange contenant, pour 100 litres d'air, 10 grammes de chloroforme (soit 6 cc. 6), en faisant barboter de l'air à travers du chloroforme contenu en quantité mesurée dans un petit matras de verre plongé en un bain-marie à 50° environ (pour faciliter l'évaporation du chloroforme). Un masque à soupapes appliqué sur la face du chien, fixé lui-même sur la table à expériences, permettait à l'animal d'inspirer de l'air chloroformé titré venant du gazomètre et de rejeter dans l'atmosphère l'air d'expiration.

J'ai préparé des mélanges chloroformés titrés comme le faisait Paul Bert, mais, travaillant sur des pigeons et sur des cobayes, je n'ai pas employé de masques respiratoires ; j'ai placé mes animaux sous des cloches remplies d'abord, parcourues ensuite, par l'air chloroformé titré provenant des gazomètres. Le courant d'air chloroformé traversait d'ailleurs assez

rapidement la cloche pour qu'on n'ait pas à tenir compte de quelque modification de la composition de l'atmosphère de la cloche, du fait de la respiration de l'animal qui y était renfermé.

CHOIX DES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE

Je n'ai pas expérimenté sur le chien comme l'avait fait Paul Bert pour diverses raisons. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de se procurer et d'entretenir à Lausanne les nombreux chiens dont j'aurais pu avoir besoin. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de disposer de multiples chiens de même race, de même grandeur, de même poids, etc. Et puis la chloroformisation du chien sur la table d'expérience est plus difficile à réaliser et plus pénible, elle comporte plus de causes d'erreur que celle d'animaux plus petits qu'on peut introduire sous une cloche de verre en une atmosphère de composition exactement connue.

J'ai utilisé des pigeons et des cobayes, qu'on peut avoir en grand nombre et que, sans peine, on peut choisir assez exactement semblables (même race, même poids, même âge, etc.). D'ailleurs ce choix avait été heureux, car le développement de ma recherche m'ayant amené à réaliser quelques avitaminoses, il s'est trouvé que pigeons et cobayes étaient des animaux particulièrement sensibles (et, de ce fait, animaux de choix pour l'étude), les uns à l'avitaminose B. (pigeons), les autres à l'avitaminose C. (cobayes).

CHAPITRE II

Anesthésie chloroformique unique

SOMMAIRE. — *Influence des conditions de l'anesthésie. — Influence des conditions individuelles. — Progression et accidents de l'anesthésie chloroformique.*

Avant de réaliser mon projet d'étudier la chloroformisation répétée et ses conséquences sur le pigeon et sur le cobaye, il me fallait de toute nécessité faire connaissance avec la chloroformisation unique. La chloroformisation de l'homme, celle du chien également, sont admirablement connues ; mais la chloroformisation du cobaye et du pigeon le sont beaucoup moins, des recherches systématiques n'ayant pas été faites, à ma connaissance, sur l'anesthésie de ces animaux.

Dans ces premières recherches, qui ont été effectuées sur des pigeons et sur des cobayes, j'ai recherché quelle influence exerce la tension plus ou moins grande du chloroforme dans l'atmosphère où se trouve placé l'animal, sur la précocité de l'anesthésie et de la mort chloroformiques.

Voici tout d'abord un ensemble de résultats numériques, que j'analyserai et interpréterai ensuite.

Par mélange à X % de chloroforme, j'ai toujours désigné un mélange d'air et de chloroforme constitué par 100 litres d'air, dans lesquels sont contenues les vapeurs chloroformiques dérivant de X centimètres cubes de chloroforme totalement volatilisés. Je répète X centimètres cubes et non pas X grammes. La densité du chloroforme liquide est égale à 1,5 environ : c'est dire que X centimètres cubes pèsent ($1 \frac{1}{2} \times X$ grammes).

* No. d'exp.	* Titre chloroformique de l'atmosphère de la cloche	* Animal	* Poids de l'animal Gr.	* Particularités de l'animal	* Moment de l'anesthésie Minutes	* Moment de la mort Minutes
1	15 %	Pigeon	360		1 1/2	8 1/2
2	12 %	Pigeon	380		4	135
3	12 %	Pigeon	410		7 1/2	30
4	12 %	Pigeon	325		8	25
5	10 %	Pigeon	370		10	58
6	8 %	Pigeon	395		15	155
7	8 %	Pigeon	275		20	140
8	8 %	Pigeon	205	Jeune	15	155
9	8 %	Cobaye	515	Angora	20	180
10	8 %	Cobaye	575	Angora	17	185
11	8 %	Cobaye	755	Femelle portante	10	190
12	8 %	Cobaye	1025	Idem	20	250
13	8 %	Cobaye	410		20	160
14	8 %	Cobaye	450		18	170
15	6 %	Pigeon	—		Survivent sans accidents après 9 heures de séjour dans l'atmosphère chloroformée de la cloche.	
16	6 %	Pigeon	—			

Des résultats consignés dans le tableau précédent, il résulte que :

1° L'anesthésie est d'autant plus rapidement obtenue que plus grande est la proportion de vapeur de chloroforme contenue dans l'atmosphère de la cloche.

2° La mort est d'autant plus précoce que plus grande est la proportion de vapeur de chloroforme contenue dans l'atmosphère de la cloche.

La considération de quelques-uns des chiffres du précédent tableau conduit d'ailleurs dès maintenant à une constatation complémentaire.

Les pigeons 3 et 4 respirant un mélange chloroformé à 12 % meurent en 25-30 minutes. Les pigeons 6, 7 et 8, respirant un mélange chloroformé à 8 % meurent en 140-155 minutes. La durée de survie des pigeons du second groupe est environ 5 fois égale à la durée de survie des pigeons du premier groupe.

A priori, avant de considérer ces résultats numériques, on aurait pu imaginer que le retard des accidents, y compris la mort, chez les pigeons du second groupe, tenait à ce que le chloroforme envahissait plus lentement l'organisme de ces seconds pigeons en raison de sa moindre tension dans l'atmosphère ambiante, et que la mort se produit chez les uns et chez les autres dès qu'une suffisante tension, la même dans tous les cas, est atteinte dans les tissus vivants.

On ne saurait accepter cette hypothèse après avoir noté les chiffres ci-dessus rapportés, car la tension du chloroforme étant pour les uns 12 % et pour les autres 8 %, la vitesse de pénétration serait inverse, et la tension mortelle devrait être atteinte en des

temps respectifs, qui seraient entre eux comme les nombres 2 et 3, et non comme les nombres 1 et 5 ou, ce qui revient au même, 2 et 10, ainsi qu'on l'a constaté.

Si, au lieu de considérer le moment de la mort, nous considérons le moment de l'anesthésie réalisée, nous notons pour les pigeons du premier groupe 8 minutes environ et pour ceux du second groupe 15 minutes, nombres dont le rapport ne diffère pas profondément du rapport des tensions chloroformiques dans les mélanges respirés. Or on sait que l'anesthésie se produit dès qu'est atteinte une certaine tension de chloroforme dans les tissus.

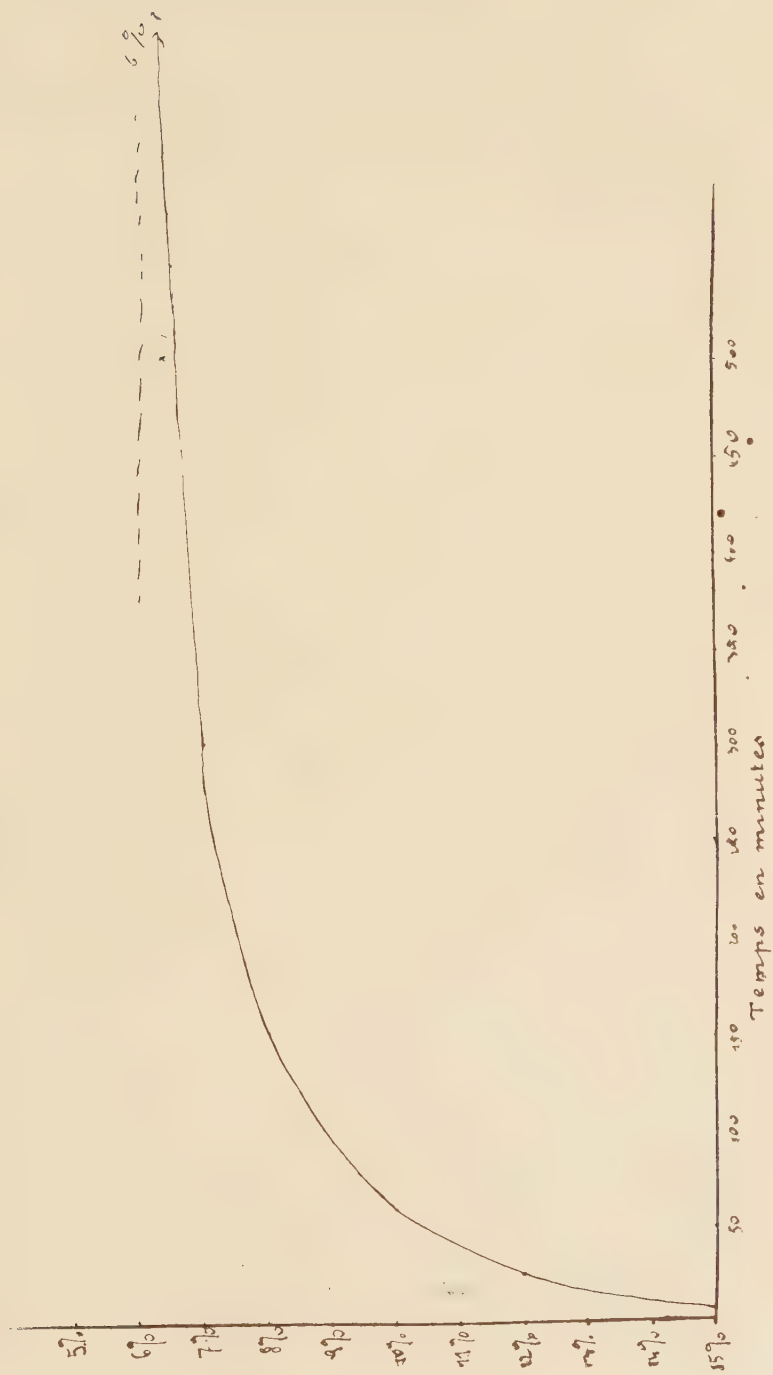
De ces considérations, on peut conclure que la plus ou moins grande précocité de la mort par chloroformisation aiguë n'est pas exclusivement, ni même essentiellement la conséquence d'une pénétration et d'une accumulation plus ou moins rapide du chloroforme dans l'intimité des tissus.

3° Quand on considère le moment auquel se produit la mort pour deux proportions différentes de chloroforme dans l'air inspiré, on constate que l'accélération de l'apparition de la mort est beaucoup plus grande que ne le voudrait une loi de proportionnalité inverse entre la tension chloroformique et la durée de la survie.

La courbe suivante traduit nettement ces diverses conclusions générales.

4° Le poids de l'animal n'exerce pas d'influence sur le moment de la production de l'anesthésie et de l'apparition de la mort.

Courbe exprimant le rapport de proportionnalité entre le temps de survie
et la richesse en chloroforme du mélange titré



Les pigeons 6 et 8 par exemple, dont l'un pèse 395 grammes et l'autre 205 grammes, sont anesthésiés en 15 minutes l'un et l'autre, et meurent l'un et l'autre en 155 minutes.

Les variations constatées de ci de là en mon précédent tableau pour des animaux semblablement traités ne sont pas telles qu'on ne puisse les considérer comme une manifestation de ce facteur individuel, dont il ne faut jamais négliger de prendre en considération dans toute étude biologique.

5° Je n'ai en mon tableau qu'un seul cas de pigeon jeune, et c'est trop peu pour oser prétendre que l'âge ne joue aucun rôle dans la résistance plus ou moins grande et surtout plus ou moins longue à la chloroformation. Mais, au moins puis-je dire que, dans ce cas-là l'animal n'a pas été moins résistant qu'un adulte ne l'eût été.

Le Professeur A. Dastre, en ses publications sur les anesthésiques, avait signalé avec quelque insistance que les très jeunes mammifères se défendaient moins bien que les animaux plus âgés contre l'action toxique des substances anesthésiques, et, considérant ce fait comme un fait particulier en un groupe plus large, il avait énoncé la loi de l'insuffisance des défenses antitoxiques des animaux nouveau-nés. Mais ici, dans le cas de mon jeune pigeon, il ne s'agit nullement d'un pigeon nouveau-né, mais tout simplement d'un pigeon jeune, n'ayant pas parachevé son entier développement. Il n'y a donc pas désaccord entre mon observation et la loi de Dastre.

6° L'état de gestation (cobaye) ne semble exercer

aucune influence, favorable ou défavorable, sur l'évolution de la chloroformisation aiguë.

7° Les cobayes se sont montrés plus résistants que les pigeons, sinon en ce qui concerne l'établissement de l'anesthésie, au moins en ce qui concerne la mort. Toutefois, cette différence, si elle est constante, est minime.

8° Il y a un résultat aberrant, et que je me suis bien gardé de supprimer de mon exposé, c'est celui du pigeon 2. Alors que ses compagnons de série sont morts, l'un en 30 minutes (pigeon 3), l'autre en 25 minutes (pigeon 4), ce pigeon 2 n'est mort qu'en 135 minutes. Et ce résultat surprend d'autant plus que l'anesthésie de ce pigeon si résistant avait été obtenue en 4 minutes, tandis que celle des deux autres pigeons, que le chloroforme devait plus aisément tuer, ne l'avait été qu'en 7 minutes 1/2 ou 8 minutes.

C'est là un exemple très net et très frappant des différences individuelles. C'est là un rappel à la nécessité de multiplier les expériences et de les sérier, si l'on veut éviter toutes conclusions erronées, que pourrait nous imposer ce dangereux facteur individuel.

9° Ces premiers résultats mettent encore en évidence cette conclusion : c'est que le moment de la mort ne dépend pas de la quantité absolue de chloroforme qui a traversé la cloche, ou, si l'on veut, de la vitesse du passage à travers la cloche de l'air chloroformé provenant des gazomètres.

J'ai calculé, au cours des expériences dont les résultats sont condensés dans le précédent tableau, que

le pigeon 3, anesthésié au moyen d'un mélange à 12 %, était mort après le passage de 50 litres d'air chloroformé dans la cloche où il se trouvait placé, ces 50 litres renfermant la vapeur chloroformique fournie par 6 centimètres cubes de chloroforme, tandis que le pigeon 7, anesthésié au moyen d'un mélange à 8 %, était mort après le passage de 230 litres d'air chloroformé entraînant la vapeur chloroformique fournie par 19 centimètres cubes de chloroforme.

Il importe donc peu que le mélange chloroformé passe plus ou moins vite dans la cloche ; l'élément capital, en ces études d'anesthésie, le seul élément à considérer, c'est la tension de la vapeur anesthésiante dans l'atmosphère ou dans l'air de respiration, ce qui, avec ma technique, est une seule et même chose.

Bien entendu, il est nécessaire de faire passer l'air chloroformé dans la cloche avec une rapidité assez grande pour que la ventilation assure un apport constant et suffisant d'oxygène destiné à remplacer celui que l'animal a absorbé et retenu, et un départ constant et suffisant de l'acide carbonique rejeté par l'animal, afin qu'aux faits de l'intoxication chloroformique ne s'ajoutent pas des faits d'anoxyhémie ou d'intoxication carbonique. En toutes mes recherches, le courant d'air a été rapide, assez rapide pour que ces causes possibles d'erreur soient hors de propos.

Le pigeon 3, je le notais ci-dessus, mourut en 30 minutes, 50 litres d'air chloroformé ayant traversé l'appareil pendant ce temps-là, ce qui fait 1 litre 66 par minute.

Le pigeon 7 est mort en 140 minutes, 230 litres d'air

chloroformé ayant traversé la cloche pendant ce temps-là, ce qui fait 1 litre 63 par minute.

Il n'est pas nécessaire d'insister pour qu'on comprenne que le pigeon de moins de 500 grammes, placé en un tel courant d'air chloroformé, ne manquait pas d'oxygène et se débarrassait fort bien de tout excès d'acide carbonique.

Etablissement et progression de l'anesthésie chloroformique unique

Nous pouvons distinguer trois périodes.

I. — PÉRIODE D'ÉTABLISSEMENT DE L'ANESTHÉSIE

Le pigeon introduit sous la cloche, préalablement remplie d'air chloroformé au titre chloroformique adopté, témoigne de l'inquiétude: il bat des ailes, frappe du bec contre les parois de la cloche, salive abondamment parfois, ou encore vomit ou tout au moins fait des efforts de vomissement.

Puis ce pigeon devient somnolent, se laisse un peu fléchir sur ses pattes, brusquement se redresse, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il s'écroule sur le sol. La respiration assez rapide à ce moment tend à se ralentir en même temps que se produit et progresse l'insensibilité de l'animal.

Après un temps variable d'une telle attitude de sommeil (qui n'est pas encore l'anesthésie réalisée

réelle), l'animal s'agite, tremble fortement de tout son corps, bat vigoureusement des ailes, se met en opistotonos, tous phénomènes qui représentent une phase ou crise d'excitation. Quand le calme se rétablit, nous entrons dans la deuxième période, qui est la période d'anesthésie chirurgicale vraie.

La première période, ou période préanesthésique, peut être fortement écourtée : on y réussit aisément en usant d'un mélange chloroformé, riche en chloroforme. C'est ainsi que cette période ne dure que 1 minute 1/2 si le mélange respiré contient 15 % de chloroforme; elle dure de 4 à 8 minutes si le mélange contient 12 % de chloroforme; elle dure 15 à 20 minutes si le mélange contient 8 % de chloroforme.

Ainsi sont brûlées les étapes intermédiaires, à mesure que la proportion de chloroforme dans l'air ambiant augmente. Parallèlement, les manifestations bruyantes de l'envahissement chloroformique (l'agitation par exemple) sont d'autant plus exagérées que plus grande est la proportion de chloroforme dans l'air respiré.

II. — PÉRIODE D'ÉTAT OU D'ANESTHÉSIE CHIRURGICALE VRAIE, OU D'ANESTHÉSIE CONFIRMÉE

L'anesthésie une fois acquise se maintient en général très régulièrement. Il me faut pourtant noter une exception.

Dans les mélanges à 6 % de chloroforme, l'animal présente une anesthésie, qui est en quelque manière

périodique : elle est en effet interrompue à maintes reprises par des phases d'excitation qui alternent avec les phases d'anesthésie vraie bien établie.

III. — TROISIÈME PÉRIODE. MORT CHLOROFORMIQUE

Quand, l'animal étant en état d'anesthésie confirmée, le temps passe, aucun phénomène bruyant ou frappant ne vient rompre la monotonie de la situation biologique, qui nous puisse faire prévoir une mort imminente ou tout au moins prochaine. Les mouvements de la respiration, qui, pendant longtemps, se sont maintenus amples et réguliers, deviennent un peu moins amples, sans subir aucun changement de rythme, mais cette diminution d'amplitude se produit si insidieusement qu'il n'est pas possible d'en reconnaître avec quelque exactitude le début, malgré toute l'attention qu'on y peut prêter. Cette diminution d'amplitude s'accroît très progressivement et un moment arrive où aucun mouvement ne se révèle plus à l'observateur : l'apnée mortelle est réalisée. Si, au moment où elle se présente, on retire rapidement l'animal de la cloche où il se trouvait enclos, on ne perçoit plus à l'auscultation le moindre bruit cardiaque. Si, le plus rapidement possible, on ouvre la cavité thoracique, on aperçoit un cœur légèrement cyanosé, arrêté en diastole en toutes ses parties, auriculaires comme ventriculaires. N'est-on pas autorisé à conclure que la mort du cœur et la mort du centre respiratoire ont été des phénomènes simultanés ?

Parfois, au cours d'anesthésies prolongées, les pi-

geons, et plus souvent encore les cobayes, ont présenté des suspensions respiratoires qui duraient plusieurs minutes. Sans aucune intervention de ma part, la respiration s'est rétablie spontanément, sans même qu'il ait été nécessaire d'extraire l'animal de sa cloche. Une nouvelle période de la survie a commencé et la mort ne s'est produite parfois que longtemps après de telles suspensions respiratoires (par exemple une demi-heure ou même une heure).

Dans ce cas, naturellement, il faut admettre qu'il n'y avait que suspension respiratoire, et que, chez l'animal en état d'apnée, le cœur continuait à battre.

Il me faut noter encore que je n'ai jamais eu aucun accident primaire de l'anesthésie, aucune de ces syncope respiratoires ou cardiaques qui peuvent se produire rapidement après le commencement de l'administration d'un anesthésique. Il faut évidemment rapporter l'innocuité primaire du chloroforme en mes essais à ce que j'employais toujours des mélanges titrés; et c'est là justement l'un des avantages essentiels de la méthode de chloroformisation par mélanges titrés, sur la méthode de chloroformisation au masque ou à la compresse.

Les accidents mortels que j'ai provoqués chez mes animaux d'expérience en les maintenant aussi longtemps qu'il l'a fallu dans le mélange titré chloroformique, ne sont pas, à vrai dire, les accidents secondaires dont parlent entre autres le Professeur A. Dastre et le Professeur Maurice Arthus. Les accidents secondaires de ces auteurs sont des accidents d'anesthésie envahissante, se produisant avant que l'équilibre

des tensions chloroformiques dans le milieu ambiant et dans l'organisme ait été atteint. Ils ne se produisent que pour des tensions élevées de chloroforme, et peut-être sont-ce ces phénomènes secondaires qui sont cause de la mort dans le cas où le mélange respiré titrait 15 % et même 12 % de chloroforme. Mais, pour les mélanges à 10 % et surtout à 8 %, qui tuent beaucoup plus lentement, l'équilibre de tension interne et externe était atteint longtemps avant la mort. Celle-ci s'est donc produite chez un sujet dans l'organisme duquel aucun changement de tension ne venait de se produire récemment. C'est pour cela que je préfère (dans ces cas tout au moins) parler d'accidents tertiaires de l'anesthésie chloroformique.

Chez les animaux morts de chloroformisation unique, je n'ai trouvé aucune lésion à l'autopsie.

La cause de la mort, c'est l'arrêt simultané de la respiration et de la circulation. Sans doute, cette conclusion est-elle insuffisamment précisée et détaillée; mais il serait imprudent actuellement de dépasser cette provisoire formule.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail d'étudier et discuter les multiples théories de l'anesthésie et plus particulièrement de la chloroformisation. Je n'ai fait d'ailleurs des essais de mort par chloroformisation unique que pour avoir des termes de comparaison, auxquels je pourrais me reporter dans la seconde partie de mon mémoire.

Conclusions

I. — Conditions de l'anesthésie.

La rapidité de réalisation de l'anesthésie chloroformique croît avec la richesse du mélange titré employé et la mort par prolongation de cette anesthésie survient d'autant plus tôt que le mélange anesthésiant est plus riche en chloroforme. Une faible augmentation de la teneur en chloroforme du mélange titré avance beaucoup le moment de la mort.

Le temps nécessaire pour tuer l'animal par anesthésie chloroformique prolongée (on sait qu'il en va de même des autres anesthésiques) ne dépend pas de la *quantité* de chloroforme qui a passé dans la cloche où séjourne l'animal en expérience et que celui-ci a pu respirer, mais de la *tension de sa vapeur* dans l'air que l'animal respire (tension à tout moment maintenue constante par le renouvellement de l'air chloroformé de la cloche).

La durée de la période d'établissement de l'anesthésie chirurgicale est inversement proportionnelle à la richesse en chloroforme du mélange titré.

II. — Conditions individuelles.

Les conséquences de l'anesthésie chloroformique sont grandement conditionnées par l'espèce animale : le cobaye est plus résistant que le pigeon dans des conditions analogues. Le poids de l'animal semble

jouer peu de rôle et la gestation n'a pas paru avoir d'influence.

Il faut toujours tenir compte d'un facteur individuel de résistance, certains animaux pouvant se montrer exceptionnellement résistants, d'autres fort peu.

III. — Troubles cliniques et anatomo-pathologiques.

Les animaux qui avaient résisté à une anesthésie très prolongée, retirés de la cloche et abandonnés à eux-mêmes, ont tous survécu sans présenter de troubles quelconques.

Chez les animaux tués par anesthésie prolongée au chloroforme nous n'avons pas trouvé de lésions anatomo-pathologiques décelables macroscopiquement ou microscopiquement.

IV. — Applications.

L'anesthésie chloroformique obtenue par la méthode des mélanges titrés a toujours été très régulière dans sa marche (sauf pour les mélanges pauvres, de 6 % et en dessous, qui ne nous ont pas permis d'obtenir chez nos animaux l'anesthésie chirurgicale complète).

La méthode des mélanges titrés a toujours permis d'éviter, sans qu'aucune autre précaution eût été prise, les accidents primaires cardiaques ou respiratoires. Il n'y a pas eu d'exception.

CHAPITRE III

Anesthésie chloroformique répétée

SOMMAIRE : *Citations d'observations concernant les résultats sur l'introduction répétée de chloroforme dans l'organisme. — Remarques personnelles.*

Conditions de l'anesthésie. — Rôle du rythme de l'anesthésie. — Rôle de l'inanition. — Rôle de la tension de l'anesthésique.

Conditions individuelles. — Rôle de l'espèce. — Rôle de l'âge. — Rôle spécial joué par l'amaigrissement. — L'amaigrissement agit comme sensibilisateur.

Les résultats que j'ai exposés ci-devant étant acquis, je puis maintenant aborder utilement l'étude de l'intoxication chronique par inhalation de chloroforme.

De telles recherches n'ont pas encore été faites à ma connaissance. Sans doute, plusieurs savants se sont-ils appliqués à connaître les effets de l'introduction répétée de chloroforme dans l'organisme ; mais il s'agit alors d'une introduction par la voie digestive le plus souvent, ou par voie sous-cutanée exceptionnellement ; le chloroforme a d'ailleurs été administré en général sous forme d'eau chloroformée.

De ces études je m'occuperai plus tard, dans la partie de ce travail où je traiterai des faits anatomo-pathologiques en rapport avec l'intoxication chloroformique.

Voici maintenant des citations que je relève dans la littérature scientifique.

Ch. Richet écrit (6) :

« L'emploi répété des anesthésiques conduit certainement à un état qui se rapproche beaucoup de l'alcoolisme ; dégénérescence graisseuse des tissus, albuminurie, dépression psychique, vomissements répétés, incoercibles. Avec le chloroforme, chez l'homme, l'intoxication chronique est rare. C'est un poison trop actif pour être employé facilement par les personnes qui demandent une ivresse à demi-consciente...

Injecté sous la peau à dose faible non anesthésique, le chloroforme paraît exercer une action nuisible sur les reins, et il se produit à la longue de l'albuminurie et de la stéatose viscérale, lésions qui semblent bien être le mode de mort des tissus soumis à l'action prolongée et faible des alcools, des éthers, et par conséquent des substances anesthésiques. »

Dans une note que MM. Regnault et Villejean présentent à la Société de Biologie de Paris, le 13 juin 1885, ils disent (8) :

« ...Dans un autre ordre d'idées, je veux signaler le fait suivant. Les nombreuses inhalations consignées dans notre mémoire ont duré plus d'une année. En juin et juillet 1884, pendant qu'elles étaient en pleine activité, l'un de nous fut atteint d'une insomnie continue et l'attribua à la fatigue causée par le cours, les

examens et l'élévation de la température. L'époque des vacances arrive ; à peine sorti de Paris, il se fixe dans un pays où la chaleur est étouffante et l'habitation d'une incroyable exigüité, le sommeil néanmoins redevient immédiatement normal.

Dans les premiers jours du retour à Paris (commencement d'octobre), le sommeil continue, mais vers la fin de ce mois, l'insomnie reparait quelque temps après la rentrée au laboratoire. Elle est mise à l'actif d'une sciatique moyennement douloureuse et combattue avec succès par l'association de doses faibles de chloral et de bromure de potassium. Nous continuons nos expériences jusque vers le milieu de mars et quand les observations recueillies sont assez nombreuses pour être discutées, nous passons à la rédaction.

Trois ou quatre jours après que nos appareils sont démontés, l'insomnie s'atténue, cesse, et le chloral devient inutile.

La sciatique n'est pourtant pas guérie, elle continue à causer des douleurs souvent assez vives, mais ne détermine plus d'insomnie.

Ce n'est que par réflexion et en voyant la persistance de ce retour au sommeil que le sujet a pensé à attribuer ses insomnies à une excitation produite par les agents expérimentés. Si les déductions tirées de cette observation sont exactes, il s'agit d'une sorte d'intoxication produite par des anesthésiques inspirés d'une façon continue dans une atmosphère confinée où ils sont diffusés en très faible proportion... »

Evidemment, il ne s'agit pas spécialement de vapeurs de chloroforme, mais de vapeurs de produits

qui dérivent, semble-t-il, fréquemment, de celles du chloroforme par décomposition. C'est pourquoi j'ai rapporté cette observation.

Mais en voici une autre qui se rapporte uniquement au chloroforme (9) :

« Observations pour servir à l'histoire de l'intoxication chronique par le chloroforme, par R. Dubois :

« N'ayant pas l'honneur d'appartenir à la Société, je n'ai pu prendre la parole pour joindre mon observation personnelle à celle que M. le Professeur Regnault a apportée et dans laquelle il signale les accidents qui peuvent résulter du séjour dans l'air d'un appartement contenant des vapeurs de chloroforme.

« J'ai pendant plus de deux années suivi presque quotidiennement des expériences de longue durée dans un semblable milieu et j'ai pu constater également que les deux principaux symptômes du début de l'intoxication étaient l'*insomnie* et des *douleurs* à forme névralgique ou rhumatoïde. Dans le cas de M. Regnault il s'agissait d'une sciatique mais je me souviens d'avoir plus particulièrement ressenti des douleurs dans la *région lombaire* et au niveau des *articulations* des genoux principalement. Elles affectaient le plus souvent le caractère d'une violente courbature, s'exagéraient par la pression et par le mouvement et se montraient dans la soirée ou la matinée de préférence, pour disparaître dans la journée, précisément au moment où se faisaient les expériences. Elles étaient *parfois vagues, parfois très limitées*. J'ai pendant longtemps souffert d'une douleur aiguë au niveau de la *quatrième vertèbre dorsale*, s'irradiant du côté des *épaules*.

« L'insomnie, qui ne se montre d'ordinaire que plusieurs heures après les inhalations toxiques, est précédée d'une période d'*agitation assez courte* accompagnée souvent de *rougeur* de la face à la suite de laquelle, après le repas du soir, survient une *somnolence* irrésistible accompagnée d'une *asthénopie* accommodative, souvent très pénible. Tout travail cérébral est impossible : on cherche alors le sommeil véritable et on ne le trouve pas. C'est environ 4 à 5 heures après la cessation des inhalations que survient l'insomnie qui peut se produire d'emblée, c'est-à-dire que, sans être en aucune façon incommodé autrement, on éprouve un *besoin* irrésistible de *changer de place*, des *idées* sans suite se succèdent et se présentent en foule à l'esprit. Si l'on cherche à échapper à cette agitation par la lecture, on est incapable de suivre attentivement ce qui intéresse d'ordinaire ; veut-on se lever et marcher ? on se sent fatigué.

« D'autres fois le sommeil semble vouloir se produire, mais au moment même où l'on va s'endormir, une *violente secousse*, comme une commotion électrique, vous fait sauter tout d'une pièce : l'effet produit est instantané comme une convulsion strychnique et la volonté est impuissante à le reproduire exactement. Quelquefois ces violents soubresauts sont limités à un membre supérieur ou inférieur, mais le plus souvent aux deux membres inférieurs. Ils peuvent se reproduire plusieurs fois de suite, lorsqu'on se trouve dans un état de demi-sommeil.

« Dans ce même état de demi-sommeil, on éprouve souvent un engourdissement de tout un membre, du

bras et de la main droite le plus souvent, quelquefois de la main seulement : bien que l'on soit à moitié endormi on sent parfaitement cet engourdissement commencer par les extrémités des doigts et monter progressivement; il persiste dans le sommeil, car plusieurs fois ayant été réveillé par une cause étrangère j'ai constaté que j'avais la *main froide* et insensible ; les mouvements étaient possibles, mais je ne me rendais pas bien compte de leur nature, en fermant les yeux : le *sens musculaire était aboli* ; très rapidement la sensibilité et la chaleur revenaient sans être suivies de ce fourmillement pénible que l'on éprouve par la compression d'un vaisseau sanguin ou d'un nerf qui produit d'ailleurs des résultats analogues.

Les phénomènes de dépression psychique et physique qui peuvent résulter d'une insomnie qui se prolonge d'ordinaire jusqu'à 3 ou 4 heures du matin, accompagnent les symptômes indiqués ci-dessus : amaigrissement, pâleur, essoufflement, modification du pouls et des mouvements du cœur sous l'influence de la moindre impression parfois même des intermittences du pouls purement fonctionnelles. L'appétit est conservé, plutôt exagéré, la motilité n'est pas troublée, si ce n'est à la suite d'un effort musculaire, qui peut être suivi d'un tremblement ne se manifestant pas spontanément.

« L'état général est comparable à celui qui se produit après un exercice violent, longtemps prolongé, que l'on peut définir ainsi : sensation de courbature, paresse physique et intellectuelle, avec besoin d'un repos que l'on ne peut se procurer, sauf après les inhalations où il y a plutôt de l'agitation cérébrale, mais

pendant un temps relativement court suivi de somnolence.

A la fin de la première année des accidents plus pénibles et plus inquiétants se sont produits : d'abord des élancements violents à l'extrémité du gros orteil du côté droit qui avait souvent une couleur violacée, surtout dans la zone sous-unguéal. La moindre pression exercée sur ce point provoquait des douleurs d'une violence extrême : les ongles se brisaient sous les lames de ciseaux, mais ne se coupaient pas. Les mêmes phénomènes se montrèrent plus tard du côté gauche dans les mêmes points. Bientôt après des durillons épais se produisirent sous la plante des pieds et ce point fut le siège de douleurs très vives pendant la marche. J'ai cru pendant quelque temps au début d'un mal perforant; tous ces accidents disparurent complètement pendant un séjour de quelques semaines au Havre.

« Ils se reproduisirent pendant la seconde année, mais cette fois accompagnés de douleurs en ceinture, de cardialgie et de véritables attaques d'angine de poitrine, surtout quand je respirais de l'air très chargé de vapeurs de chloroforme. L'odeur du chloroforme m'était devenue insupportable et quand je m'exposais à l'action de ces vapeurs, les personnes qui m'entouraient ont plusieurs fois constaté l'existence d'une pâleur très accentuée et bien délimitée s'étendant de la racine du nez vers le front et les pommettes, l'apparition de cette décoloration de la peau était accompagnée d'une sensation de constriction très désagréable dans les mêmes points.

« Très souvent j'ai ressenti, sans cause déterminante apparente des fourmillements dans les doigts des mains, surtout pendant le jour et, pendant la nuit, des crampes dans les muscles de la jambe et du pied.

« Enfin, à plusieurs reprises on m'a fait remarquer l'existence d'une dilatation de la pupille du côté droit dont l'existence se prolongeait parfois pendant plusieurs heures, sans entraîner aucun trouble de la vision.

« Je n'ai éprouvé aucun trouble de la miction, si ce n'est des besoins d'uriner plus fréquents, surtout la nuit.

« Toutes les autres perturbations dans l'état général ressemblent à celles que l'on observe dans certaines formes de l'anémie et il n'y a pas lieu d'insister sur ces symptômes qui accompagnent toutes les maladies dans lesquelles ou à la suite desquelles on observe un état de dépression physique très accentué. Il y a lieu de noter seulement la production très fréquente de sueurs très profuses se manifestant au moment où le sommeil se produit après quelques heures d'insomnie.

« Depuis que j'ai évité l'inhalation des vapeurs toxiques, j'ai vu disparaître tous ces accidents presque complètement ; mais j'ai conservé une susceptibilité qui ne me permet pas de supporter longtemps les vapeurs de chloroforme et, de plus, un amaigrissement et un amoindrissement de la force musculaire très notables et qui ne paraissent pas se modifier sensiblement depuis plusieurs mois que j'ai pris les précautions que nécessitait l'état dans lequel je me trouvais.

Je dois ajouter que jamais je n'ai éprouvé de troubles de la motilité et que les réflexes rotuliens n'ont jamais présenté la moindre manifestation anormale. »

Personnellement, au cours de mes expériences de chloroformisation, je me suis trouvé chaque jour pendant plus de deux années dans une atmosphère renfermant des vapeurs chloroformiques, et j'y suis demeuré plusieurs heures par jour. J'aurais donc pu observer sur moi des faits analogues à ceux qui viennent d'être rappelés.

L'air chloroformé qui venait des gazomètres, et qui traversait l'enceinte où se trouvaient les pigeons ou les cobayes en expérience, était déversé dans la pièce du laboratoire où je travaillais, pièce dont les fenêtres étaient closes et qui ne possédait pas d'appareil de ventilation spécial.

Or je n'ai jamais constaté sur moi aucun des faits signalés par les précédents auteurs, je n'ai point eu notamment cette somnolence sur laquelle ils insistent tant.

Sans doute faut-il rechercher la raison de cette différence de résultats dans une vraisemblable nécessité d'une certaine tension minima (atteinte dans les cas auxquels se réfèrent les publications des auteurs, non atteinte dans les conditions où j'ai travaillé) des vapeurs de chloroforme dans l'atmosphère ambiante. C'est qu'en effet je travaillais en un local spacieux et que le chloroforme qui s'y répandait se disséminait dans un considérable volume d'air.

Les auteurs qui ont signalé des accidents dus à la

respiration fréquente de vapeurs chloroformiques ne semblent pas avoir songé que, justement à leur époque, ils auraient pu aisément soumettre leurs conclusions à une vérification positive.

En effet, parfois dans des salles d'opération des hôpitaux parisiens qui étaient à cette date bien souvent de petite capacité, salles qu'on ne ventilait point durant les heures d'opération en raison de ce qu'on y pratiquait le spray, des chirurgiens et leurs assistants travaillaient plusieurs heures chaque jour dans une atmosphère assez chargée en vapeurs de chloroforme : ils étaient donc dans les meilleures conditions pour présenter des accidents. Or, ils n'ont jamais absolument rien signalé ; et je tiens d'un médecin qui a vécu ces années dans les hôpitaux parisiens que ni maître ni élèves n'éprouvaient quelque gêne du chloroforme dont les vapeurs les enveloppaient. Les observations décrites et que j'ai citées doivent donc être accueillies au moins avec une prudente réserve.

J'ai fait remarquer dans la première partie de ce travail, en conclusion, que deux *éléments ou conditions* intervenaient dans la durée de la survie au cours de l'intoxication aiguë par le chloroforme (conditions de l'anesthésie, conditions individuelles).

Nous allons retrouver ces deux éléments ou conditions dans la seconde partie.

Mais un nouveau facteur à placer dans le groupe des conditions de l'anesthésie interviendra dans l'étude de la chloroformisation répétée : celui du *rythme* de l'anesthésie (rythme quotidien, trihebdomadaire, bihebdomadaire...).

A. — Conditions de l'anesthésie

a) RYTHME DE L'ANESTHÉSIE

Quatre pigeons ont été soumis, soit tous les jours, soit 3 fois, soit 2 fois par semaine, à l'action du mélange à 8 % pendant 45 minutes.

Dans le tableau ci-après sont inscrits les poids des pigeons au cours de ces longues expériences, ainsi que leur perte de poids en % sur leur poids initial.

TABLEAU II

Jour	N° 17		N° 18		N° 19		N° 20	
	poids	perte en %	poids	perte en %	poids	perte en %	poids	perte en %
1	325		500		375		400	
2	305	6	485	4				
3	300	8	465	8	355	5		
4	290	11	450	10			380	5
5	285	12	435	12	340	8		
6	285	12	425	15				
7								
8	275	14	420	17	345	7	385	4
9	270	17	410	19				
10	265	18	400	21	325	13		
11	260	20	385	24			360	10
12	250	21	370	27	300	20		
13	240	26	360	29				
14								
15	235	27	355	30	290	22	355	11
16	235	27	350	31				
17	235	27	345	32	290	22		
18	230	29	320	36			350	12
19	225	30	315	38	275	27		

Jour	N° 17		N° 18		N° 19		N° 20	
	poids	perte en %	poids	perte en %	poids	perte en %	poids	perte en %
20	225	30	315	38				
21								
22	220	32	300	40	265	30	345	14
23	215	34	290	42				
24	215	34	270	46 <i>mort</i>	250	34		
25	205	37					360	10
26	210	35			250	34		
27	210	35						
28								
29	205	36			240	36	335	17
30	205	36						
31	200	39			225	40		
32	205	37					345	14
33	195	40 <i>mort</i>			225	40 <i>mort</i>		
34								
35								
36							350	12
37								
38								
39								
40							330	17
41								
42								
43								
44							350	12
							survit	

A partir du 44^e jour le pigeon n° 20 n'a plus été anesthésié; dès lors, il a repris progressivement son poids ainsi qu'on en jugera par les chiffres suivants :

46^e jour, poids 360 ; perte en % 10
50^e jour, poids 370 ; perte en % 7
60^e jour, poids 390 ; perte en % 2
70^e jour, poids 395 ; perte en % 1
80^e jour, poids 400 ; perte en % 0

Pour rendre plus aisée la comparaison des résultats, je proposerai de résumer en une formule les données acquises au cours des essais successifs.

Les premiers chiffres placés entre virgules, indiquent le nombre de jours qu'il a fallu à l'animal pour perdre respectivement 10, 20, 30, 40, 50 % du poids qu'il avait au début de l'expérience avant toute chloroformisation. Entre parenthèses est indiqué ensuite, précédé du signe *, le jour de la mort (après le début de la chloroformisation) avec l'indication de la perte de poids en ce jour :

Ainsi, par exemple, la formule suivante :

4, 11, 19, 33 (* 33 à 40 %)

signifie qu'il a fallu à l'animal :

4 jours pour perdre 10 % de son poids ;

11 jours pour perdre 20 % de son poids ;

19 jours pour perdre 30 % de son poids ;

33 jours pour perdre 40 % de son poids ;

et qu'il est mort le 33^e jour avec 40 % de perte de poids.

Voici les formules des 4 pigeons ci-dessus (N^{os} 17 à 20) :

17..... 4, 11, 19, 33 (* 33 à 40 %)

18..... 4, 10, 15, 22 (* 24 à 46 %)

19..... 9, 12, 22, 31 (* 33 à 40 %)

20..... 11, —, —, — —

Quelles conclusions peut-on tirer de ces expériences ?

1. — L'anesthésie a déterminé chez tous les ani-

maux, quel que soit le rythme, un amaigrissement, une perte de poids, sensible déjà le premier jour.

2. — Cette perte de poids est plus ou moins rapidement progressive selon que l'animal est anesthésié plus ou moins souvent. Elle est plus rapide chez les pigeons anesthésiés quotidiennement, moins rapide chez les pigeons anesthésiés tous les deux jours, moins rapide encore chez les pigeons anesthésiés seulement deux fois par semaine. Il y a néanmoins, il faut bien le constater, d'assez importantes variations individuelles.

3. — L'anesthésie à 8 % de chloroforme, pratiquée tous les 3 jours, s'est révélée inefficace à faire progresser indéfiniment la chute de poids et par là à conduire l'animal à la mort. Ce rythme bihebdomadaire d'anesthésie n'a pas provoqué non plus de troubles organiques graves et définitifs puisque, lorsqu'on a cessé de pratiquer l'anesthésie, l'animal a repris assez rapidement son poids primitif.

4. — La perte de poids est due à une inappétence totale ou partielle. L'animal dès le premier jour cesse de se nourrir : il y a dans sa cage des grains de blé à sa disposition, mais il n'en mange pas, même en minime quantité, au moins quand l'anesthésie est pratiquée tous les jours ou tous les deux jours. Pour lutter contre cette perte de poids j'ai procédé, à partir du treizième jour, sur le pigeon n° 18, au gavage systématique tous les jours (30 grammes de grain et quelques centimètres cubes d'eau). Ce gavage n'a pas réussi à empêcher la chute de poids, et cela parce qu'il

s'est produit sans exception des vomissements, même quand un intervalle de 12 heures séparait l'anesthésie du gavage. Il est même curieux de constater que ce pigeon soumis au gavage a atteint 40 % de perte au vingt-deuxième jour (au lieu du trente-troisième jour pour le n° 17 et du trente et unième pour le n° 19), qu'il est mort au vingt-quatrième jour au lieu du trente-troisième) ; mais, par contre, qu'à sa mort il avait perdu 46 % au lieu de 40 % de son poids. Peut-être ces faits sont-ils dus à quelques disposition individuelle de ce pigeon; mais ils soulignent fort bien l'inefficacité d'une alimentation artificielle destinée à parer aux conséquences de l'inappétence de l'animal.

5. — Il est frappant de constater que les trois premiers pigeons (n°s 17, 18, 19) sont morts au cours de l'anesthésie, indépendamment du rythme de celle-ci (6 fois ou 3 fois par semaine), de leur poids initial, de la rapidité de la chute pondérale : mais tous trois sont morts au cours de l'anesthésie, quand ils eurent perdu un peu moins de la moitié de leur poids.

En présence de ces constatations une question s'imposait : « Ces animaux ne meurent-ils pas tout simplement d'inanition ? » Je répondrai plus tard à cette question.

6. — Quelques auteurs ont prétendu que le chloroforme, tout comme d'autres substances toxiques, entraînait des phénomènes d'accoutumance.

Mes expériences m'ont nettement montré que dans les conditions où j'opérais il n'y avait pas trace d'accoutumance ; les pigeons, après vingt séances d'anes-

thésie, opposaient la même résistance à leur introduction sous la cloche; les phénomènes d'excitation n'étaient ni plus ni moins violents que l'essai soit précoce ou tardif ; l'état d'anesthésie chirurgicale n'était obtenu ni plus vite, ni plus lentement qu'au cours des premières séances.

b) TENSION DE L'ANESTHÉSIQUE

J'ai cherché à comparer les effets de l'anesthésie répétée, obtenue avec des mélanges d'air et de chloroforme plus ou moins riches en chloroforme et administrés à divers rythmes. Le tableau suivant, dans lequel je n'indique que le pourcentage de la perte de poids, résume les résultats.

Pigeon n° 21: anesthésié tous les jours 1 heure à 6 %.

Pigeon n° 22: anesthésié tous les jours 1 heure à 6 %.

Pigeon n° 23: anesthésié tous les 2 jours 1 heure à 6 %.

Pigeon n° 24: anesthésié tous les 3 jours 1 heure à 6 %.

Pigeon n° 25: anesthésié tous les jours 1/2 h. à 10 %.

Ces résultats seront comparés à ceux du tableau II, p. 53, résumant le résultat d'expériences où j'ai employé à divers rythmes le chloroforme à 8 % pendant trois quarts d'heure.

On remarquera aussi qu'à mesure que j'augmentais le titre du mélange anesthésiant, j'ai été obligé (par tâtonnement) de réduire le temps d'anesthésie: autrement, il se produisait des accidents prématurés et qui ne permettaient plus aucune conclusion.

TABLEAU III

Jour	Pigeon 24	28	22	21	25
1					7
2			4	0	5
3		1	9	5	8
4	1				10
5			12	7	12
6		4	12	11	15
7			14	15	
8	3	6	18	19	15
9			20	22	20
10		9	22	25	22
11	5				23
12			20	22	23
13		7	20	28	29
14			24	31	
15	6	5	29	32 mort	30 mort
16			29		
17		9	32		
18	11				
19			36		
20		10	37		
21			40 mort		
22	11	12			
23					
24		14			
25	11				
26					
27		11			
28					
29	11	11			
30					
31		11			
32	11				
33					
34		12			

Jour	Pigeon 24	23	22	21	25
35					
36	15	12			
37					
38		13			
39	22				
40					
41		13			
42					
43	23	9			
44					
45		12			
46	25				
47					

On abandonne l'expérience.

Nous pouvons écrire en résumé les formules suivantes (voir p. 55) :

Pigeon n° 24.....	17, 38, —, — (—)
Pigeon n° 23.....	20, —, —, — (—)
Pigeon n° 22.....	4, 9, 17, 21 (* 21 à 40 %)
Pigeon n° 21.....	6, 9, 14 (* 15 à 32 %)
Pigeon n° 25.....	4, 9, 15 (* 15 à 30 %)

Qu'il nous soit permis de présenter quelques remarques.

1. — Le mélange à 6 % de chloroforme administré tous les 3 ou tous les 2 jours s'est montré inefficace pour produire un amaigrissement considérable et provoquer la mort; les expériences réalisées avec ce mélange montrent néanmoins combien il faut savoir tenir compte des variations individuelles.

Comparons en effet les formules des pigeons 20 et 24 :

Pigeon 20 11, —, —, — (—) anesthésié au mélange à 8 % ;

Pigeon 24 17, 38, —, — (—) anesthésié au mélange à 6 %.

Ce dernier a bien, au début, perdu moins rapidement du poids que le premier (17 jours au lieu de 11 pour perdre 10 %), mais, par contre, dans la suite, il est arrivé à perdre plus de 20 %, chiffre que le n° 20 n'a jamais atteint.

Ces deux pigeons ne sont du reste morts, ni l'un ni l'autre.

2. — Les pigeons n°s 22, 21 et 24 se comportent, quant à la perte de poids, de manière remarquablement semblable :

Pigeon n° 22..... 4, 9, 17,

Pigeon n° 21..... 6, 9, 14,

Pigeon n° 25..... 4, 9, 15,

3. — Mais où la différence apparaît, c'est au moment de la mort et au pourcentage de perte pondérale à ce moment :

Le pigeon 22 est mort le 21^e jour à 40 % de perte de poids ;

Le pigeon 21 est mort le 15^e jour à 32 % de perte de poids ;

Le pigeon 25 est mort le 15^e jour à 30 % de perte de poids ;

Si nous comparons maintenant entre eux des pigeons anesthésiés tous les jours au mélange à 6, 8 ou 10 %, nous trouvons :

Pigeon 22, mort avec 40 % de perte (mélange à 6 %);
Pigeon 17, mort avec 40 % de perte (mélange à 8 %);
Pigeon 25, mort avec 30 % de perte (mélange à 10 %).

Et l'on ne peut s'empêcher, malgré les variations individuelles inévitables, de remarquer une certaine proportionnalité.

D'autre part, il semble dès maintenant impossible d'admettre que seule l'inanition joue un rôle dans cette mort au cours de l'anesthésie répétée.

B. Conditions individuelles

a) RÔLE DE L'ESPÈCE

J'ai comparé le comportement des pigeons à celui de cobayes, vis-à-vis de l'anesthésie chronique.

A cet effet, j'ai choisi 3 cobayes adultes :

N° 28, anesthésié tous les jours au mélange à 8 %, pesait 680 gr.

N° 27, anesthésié tous les 3 jours au mélange à 8 %, pesait 700 gr.

N° 26, anesthésié tous les jours au mélange à 6 %, pesait 640 gr.

Le tableau suivant résume les résultats.

TABLEAU IV

Jours	N° 26	N° 27	N° 28
1			
2	5		10
3	8		17
4	7	9	22
5	5		26 mort spontanément
6			
7	2		
8	1	3	
9	1		
10	2		
11		10	
12	0		
13	+ 1		
14	+ 2		
15	2	20	
16	3		
17	6		
18	8	31	
19			
20	10		
21	16 mort spont.		
22		43	
23		45 mort spontanément	

Les trois cobayes ont été trouvés morts dans leur cage et ne sont pas, comme les pigeons, morts au cours d'une anesthésie.

Formules

N° 26 . 20, —, —, — (* 22 spontanément à 16 %)
 N° 27 . 11, 15, 18, 21 (* 23 spontanément à 45 %)
 N° 28 . 2, 4, —, — (* 6 spontanément à 26 %)

REMARQUES

1. — On voit tout de suite que ces résultats sont tout à fait mauvais et ne permettent aucune conclusion, si ce n'est que le cobaye est beaucoup plus sensible que le pigeon à l'anesthésie chloroformique répétée, et présente de bien plus grandes variations individuelles que lui. Le cobaye n'est manifestement pas l'animal de choix pour ces essais, contrairement à ce qu'il en était pour le pigeon.

2. — Les cobayes comme les pigeons ont perdu du poids, parce qu'ils ne mangeaient pas. C'est la seule comparaison valable que l'on puisse établir entre eux.

Ainsi donc la notion d'espèce qui ne semblait pas jouer de rôle très important, quand il s'agissait d'étudier l'intoxication aiguë par le chloroforme, joue certainement un bien plus grand rôle dans le cas d'intoxication chronique.

b) INFLUENCE DE L'ÂGE

J'ai profité de ce que j'avais à ma disposition de jeunes cobayes (de un à deux mois) pour rechercher si l'âge était un facteur jouant un rôle important dans la résistance vis-à-vis de l'anesthésie répétée.

Voici les résultats obtenus sur trois cobayes :

N° 29, anesthésie au mélange à 6 % tous les jours,
poids 175 gr.

N° 30, anesthésie au mélange à 8 % tous les 3 jours,
poids 330 gr.

N° 31, anesthésie au mélange à 8 % tous les jours,
poids 340 gr.

TABLEAU V

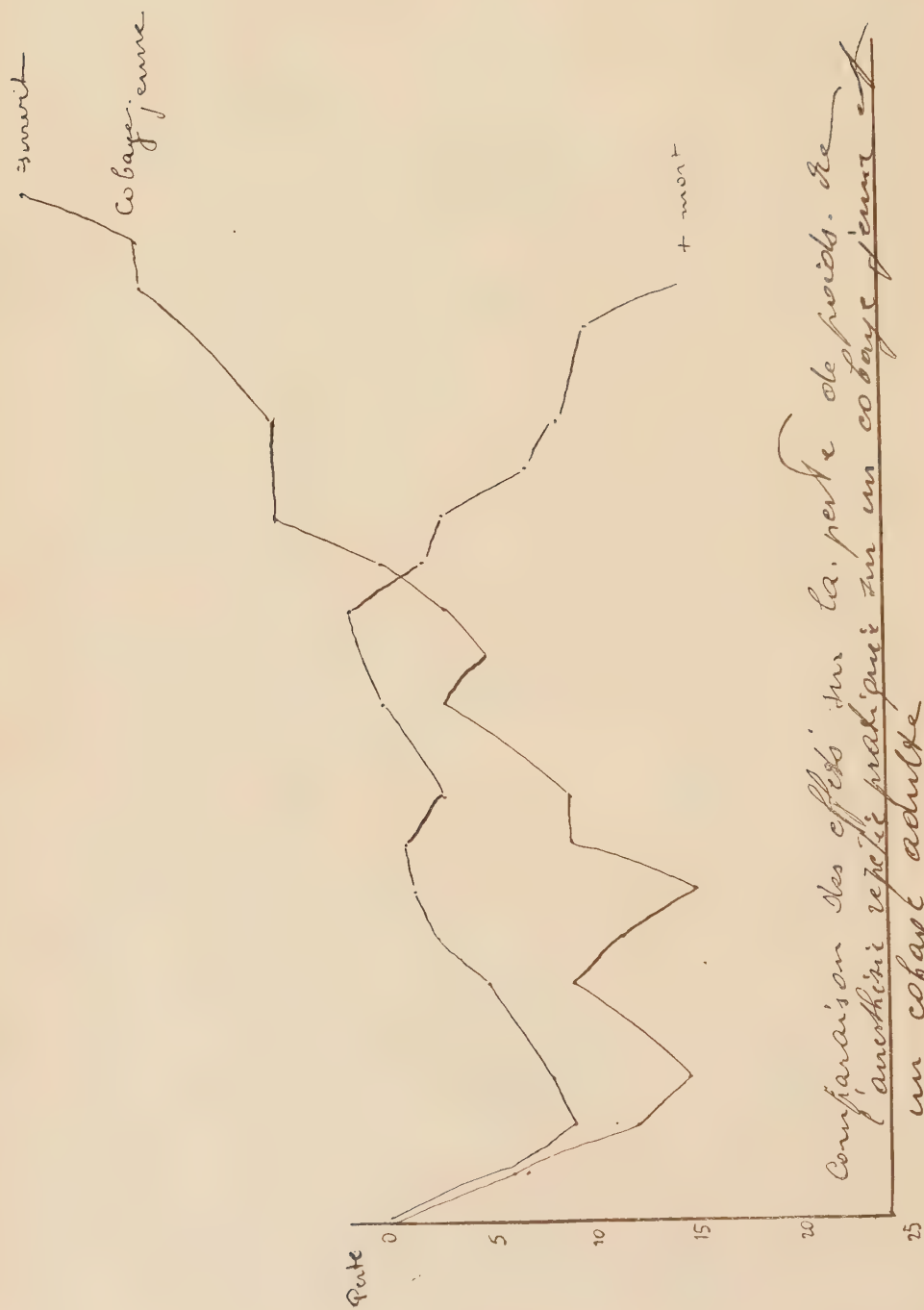
Jour	Cobaye 29	Perte de poids en % Cobaye 30	Cobaye 31
1			
2	6		6
3	11		7
4	14	10	7
5			
6	8		9
7	11		11
8	14	10	9
9	8		13
10	8	10	11
11			
12	3		9
14	3		6
15	0	20	11
16	+ 6		
17	+ 6		14
18	+ 6	25	14
19			
20	+ 11	30 mort spont.	20
21	+ 11		19
22	+ 17		18
23	+ 8		19
24	6		22 mort spont.
25	+ 14		

Formules

N° 29	3, —, —, —, — (—)	
N° 30	4, 15, 20,	(* 20 à 30 %)
N° 31	7, 20,	(* 24 à 22 %)

REMARQUES

1. — Le cobaye n° 29 (le plus jeune et le plus petit des trois), après une période de 13 jours durant la-



Comparison des effets sur la perte de poids. de
l'anesthésie répétée pratiquée sur un cobaye jeune et
un cobaye adulte

Jours →

quelle son poids a diminué, a repris sa progression croissante, augmentant assez régulièrement de poids malgré la quotidienne anesthésie. Son parallèle adulte (cobaye n° 26, voir p. 63) était mort au bout de 22 jours. avec une perte de poids de 16 %. Le jeune a donc manifestement été beaucoup moins sensible que l'adulte à l'action du chloroforme.

2. — Le cobaye n° 30, soumis à l'anesthésie à 8 % tous les 3 jours, a eu une courbe d'amaigrissement sensiblement égale à celle de son parallèle adulte (cobaye n° 27, p. 63). Voici leurs formules respectives :

Cobaye n° 27 11, 15, 18, 21 (* 23 à 45 %)

Cobaye n° 30 4, 15, 20, (* 20 à 30 %)

On ne peut relever que deux différences : amaigrissement plus rapide du jeune au début; mort survenue trois jours plus tôt, alors qu'il n'avait encore perdu que 30 % de son poids.

Ici donc, le cobaye jeune s'est montré moins résistant que son compagnon adulte.

3. — Le cobaye n° 31, jeune, a beaucoup mieux résisté à l'amaigrissement et est mort le 24^e jour au lieu du 6^e (cobaye adulte anesthésié dans les mêmes conditions que lui). Il a donc été plus résistant que l'adulte.

Ainsi donc, deux jeunes sur trois ont été manifestement plus résistant que des adultes, placés dans les mêmes conditions. Mais il convient d'être prudent dans les conclusions; encore une fois, je le répète, les cobayes présentent de trop grandes variations individuelles et ne se montrent pas favorables à nos recherches. dans ce domaine tout au moins.

Deux fois déjà, au cours des pages qui précèdent, j'ai eu l'occasion de poser la question suivante :

« Les animaux soumis à l'anesthésie répétée meurent-ils du fait de l'anesthésie ou meurent-ils simplement d'inanition, puisque nous avons vu que leur nutrition était très compromise ? »

Afin de résoudre ce problème, j'ai suivi tout d'abord la marche de la perte de poids provoquée par l'*inanition seule*, pour pouvoir ensuite la comparer à celle que j'ai trouvée dans mes expériences d'anesthésie répétée.

***Progression de la perte de poids au cours
de l'inanition simple***

Pigeon 32.....	385 gr.	au début de l'expérience
Pigeon 33.....	400 gr.	—
Pigeon 34.....	355 gr.	—
Pigeon 35.....	415 gr.	—
Pigeon 36.....	400 gr.	—

Ces cinq pigeons ont été soumis au jeûne simple, mais ont toujours reçu de l'eau à discrétion. Ils ont été gardés en observation au laboratoire, à une température voisine de 20 degrés centigrad :

TABLEAU VI

<i>Perte de poids en %</i>					
Jours	N° 32	N° 33	N° 34	N° 35	N° 36
1					
2	10	10	5	5	5
3	14	12	7	10	10
4	20	16	10	13	12
5	24	18	14	15	15
6	27	19	15	18	16
7	28	21	17	20	18
8	32	22	19	22	20
9	36	24	20	27	24
10	38	25	22	27	25 arrêt
11	40	26	23	28	
12	43	29	25	30	
13	44	31	27	34	
14	45	32	28	40 arrêt	
15	46	35	32		
16	48	39	36		
17	50	40	37		
18	52	41	40		
19	54 mort	43	45 arrêt		
20		47			
21		50 mort			

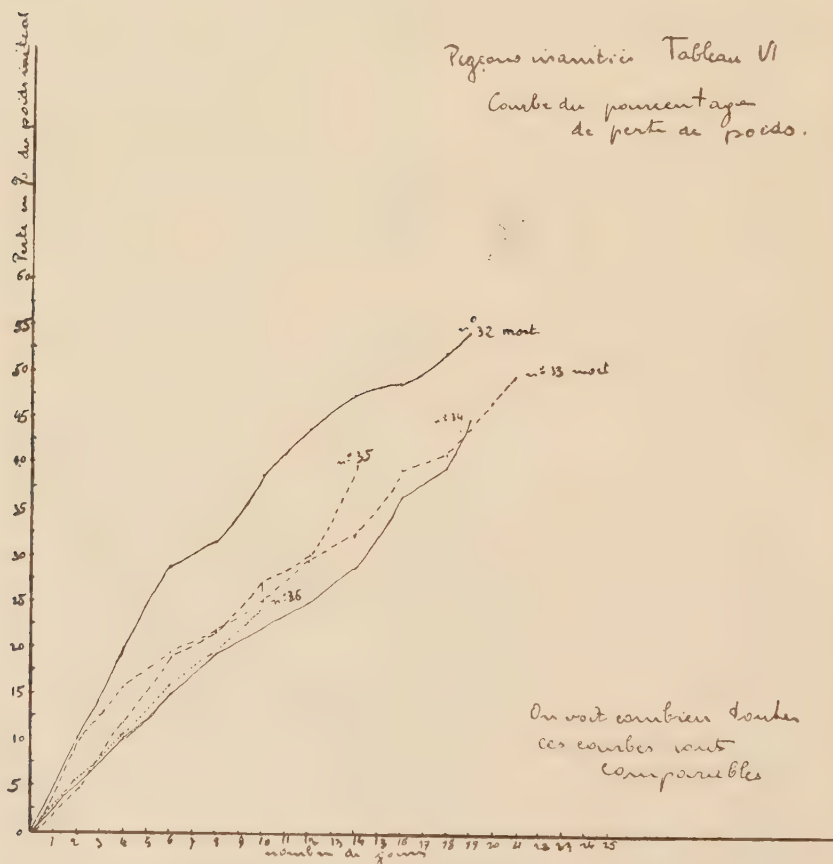
En ce qui concerne les pigeons 34, 35 et 36 l'inanition n'a pas été prolongée jusqu'à obtention de la mort : ces animaux ont servi à d'autres recherches que nous retrouverons dans la suite.

Formules correspondant au tableau VI

Pigeon 32.....	2, 4, 8, 11, 17 (* 19 à 54 %)
Pigeon 33.....	2, 7, 13, 17, 21 (* 21 à 50 %)
Pigeon 34.....	4, 9, 15, 18
Pigeon 35.....	3, 7, 12
Pigeon 36.....	3, 8

REMARQUES

1. — Les pigeons n^{os} 32 et 33, morts spontanément d'inanition, sont morts tous deux au moment où ils ont atteint ou légèrement dépassé une perte de poids correspondant à la moitié de leur poids initial : la courbe qui représente le pourcentage de leur perte de poids au cours de leur inanition est, pour les deux, sensiblement comparable, un peu plus rapide seulement pour le n^o 32 que pour le n^o 33.



2. — La marche de l'amaigrissement des pigeons 34, 35 et 36 est aussi assez comparable (voir la courbe de la page précédente).

Nous pouvons donc, en éliminant le pigeon 32 qui a maigri remarquablement vite (ce pigeon s'agitait du reste beaucoup dans sa cage) donner comme *type moyen* la formule suivante :

3, 7, 13, 18, 21 (* environ 21 à environ 50 %)

ce qui ne représente qu'une moyenne bien entendu.

Si maintenant nous comparons avec les résultats obtenus précédemment avec les pigeons anesthésiés, nous obtenons le tableau suivant :

Pigeon 22 (tous les jours 6 %)...	4, 9, 17, 21,	(* 21 à 40 %)
Pigeon 21 (tous les jours 6 %)...	6, 9, 14,	(* 15 à 32 %)
Pigeon 19 (tous les 2 jours 8 %).	9, 12, 22, 31,	(* 33 à 40 %)
Pigeon 17 (tous les jours 8 %)...	4, 11, 19, 33,	(* 33 à 40 %)
Pigeon 18 (tous les jours 8 %)...	4, 10, 15, 22,	(* 24 à 46 %)
Pigeon 25 (tous les jours 10 %)..	4, 9, 15,	(* 15 à 30 %)
Formule moyenne (v. ci-dessus) .	3, 7, 13, 18, 21	(* 21 à 50 %)

En comparant ces chiffres, il est très manifeste que tous les pigeons soumis à l'anesthésie répétée :

1° Ont maigri plus lentement que ceux soumis à l'inanition (chiffres tous plus élevés que ceux de la moyenne d'inanition).

2° Ont résisté au moins aussi longtemps que les inanitiés (sauf le n° 21 qui représente une exception déjà signalée et le n° 25 qui était anesthésié avec un mélange riche à 10 %).

Trois d'entre eux ont même résisté de 3 à 12 jours de plus (pigeons n°s 17, 18, 19).

3° Par contre, ces pigeons, soumis à l'anesthésie répétée sont morts avec une perte de poids pour laquelle ne mourraient pas les inanitiés, soit :

Un à 46 %, trois à 40 %, un à 32 % et un à 30 %, au lieu de 50 %.

Il est dès lors très certain que ce n'est pas l'inanition par inappétence (inappétence observée chez tous les animaux anesthésiés de manière répétée) qui est la cause de leur mort.

Devant ces faits, j'ai émis *l'hypothèse* suivante :

« La chute de poids, due à la sous-alimentation, sensibilise l'animal, le rend moins résistant à l'action toxique de l'agent anesthésiant. Le mélange employé parvient à le tuer, au cours de l'anesthésie, alors qu'il ne l'aurait pas tué (à la même concentration et pour la même durée d'anesthésie) s'il n'avait pas perdu de poids. »

Cette hypothèse demandait naturellement une vérification expérimentale.

Par un jeûne (avec eau à discrétion) plus ou moins prolongé, j'ai amené trois pigeons à perdre respectivement 25, 40 et 45 % de leur poids (pigeons 36, 35, 34 du tableau VI). Puis j'ai cherché à déterminer la durée de l'anesthésie à laquelle il fallait soumettre ces animaux amaigris pour provoquer leur mort, en comparant cette durée à celle que j'avais trouvée dans la première partie de ce travail pour le pigeon neuf.

J'ai choisi pour toutes ces anesthésies le mélange à 8 %. Voici les résultats obtenus.

TABLEAU VII

Pigeon N° 37 neuf	395 grammes	mort en 155 minutes
— N° 38 neuf	275 —	— 140 —
— N° 39 neuf	205 —	— 155 —

Pigeons amaigris :

N° 36	amaigri de 25 %	poids initial 400	mort en 80 min.
N° 35	— 40 %	— — 415	— 27 —
N° 34	— 45 %	— — 355	— 23 —

Ces résultats qui n'ont été nullement choisis entre d'autres, confirment pleinement mon hypothèse. Donc l'animal, amaigri du fait de son inappétence, devient moins résistant à l'action toxique de l'anesthésique, que l'animal non amaigri, ou mieux vaudrait dire, non inanitié.

Quand je pratique l'anesthésie répétée avec le mélange à 8 %, je laisse mes animaux 45 minutes sous la cloche. Or, ne meurent en 45 minutes ou en moins de ce temps que les animaux qui ont perdu au moins 40 % de leur poids.

Dans les tableaux précédents, on a pu voir que justement les morts au cours de l'anesthésie, dans les expériences d'anesthésie chronique, se sont produites aux environs de 40 % de perte de poids (voir les tableaux précédents).

Du reste, les animaux le jour de leur mort, introduits sous la cloche, commençaient par présenter une anesthésie normale, et les anomalies ne se présentaient que dans la deuxième moitié de la séance d'anesthésie.

Tous ces faits sont donc bien concordants.

J'ai fait des essais comparatifs avec des cobayes :
les résultats obtenus ont été semblables :

Cobaye neuf n° 40	mort en 180 minutes
Cobaye neuf n° 41	mort en 185 minutes
Cobaye amaigri de 35 % n° 44.	mort en 120 minutes
Cobaye amaigri de 40 % n° 45.	mort en 140 minutes
Cobaye amaigri de 40 % n° 46.	mort en 110 minutes

Ici aussi nous trouvons cette accélération du moment où se produit la mort par intoxication chloroformique pour des animaux inanitiés.

Conclusions

A. — CONDITIONS D'ANESTHÉSIE

a) Influence du rythme.

L'anesthésie répétée, telle que je l'ai pratiquée dans les expériences relatées au cours du présent travail, a déterminé chez tous les animaux une perte de poids sensible dès le premier jour.

Cette perte de poids est plus ou moins rapide selon le rapprochement des séances d'anesthésie. Elle est d'autant plus rapide que les anesthésies sont plus rapprochées. Il y a d'ailleurs d'assez grosses variations individuelles.

Mais un mélange trop pauvre en chloroforme ou des séances trop espacées l'une de la suivante sont inefficaces pour prolonger la perte de poids, l'accroître, et amener finalement la mort par dépérissement.

Si l'on vient à suspendre les séances d'anesthésie, le poids se restaure peu à peu et l'animal survit sans rien présenter d'anormal.

La perte de poids observée est due à une inappétence totale ou partielle. L'animal, dès le premier jour, ne se nourrit plus ou presque plus.

La mort survient au cours d'une séance d'anesthésie chez le pigeon ; le moment où elle se produit est indépendant du rythme de l'anesthésie, du poids initial de l'animal, de la rapidité de la chute pondérale. Elle survient quand l'animal a perdu un peu moins de la moitié de son poids.

Nous n'avons observé aucun fait pouvant faire songer à des phénomènes d'accoutumance au chloroforme.

b) Influence de la tension de l'anesthésique.

La courbe de perte de poids est sensiblement comparable quelle que soit la tension de l'anesthésique employée ; ce qui varie, c'est la date de la mort : pour un mélange plus riche le pigeon meurt plus tôt, pour un mélange moins riche il meurt plus tard. Sa perte de poids, le jour de l'anesthésie ultime, dans le premier cas, est inférieure à ce qu'elle est dans le second cas (ou pour un mélange moins riche).

Il y a donc retard dans la date de la mort, mais perte de poids plus grande à ce moment.

b) CONDITIONS INDIVIDUELLES

a) *Influence de l'espèce.*

Le cobaye est beaucoup plus sensible à l'anesthésie chloroformique répétée que le pigeon, et son coefficient de résistance ou de sensibilité individuel est bien plus variable d'un sujet à l'autre. Il n'est donc pas l'animal de choix pour ces expériences.

b) *Influence de l'âge.*

Il semble indiqué pour le cobaye, comme nous l'avons trouvé déjà chez le pigeon, que les sujets jeunes sont plus résistants que les adultes vis-à-vis de l'anesthésie chloroformique répétée.

Enfin l'hypothèse selon laquelle « la perte de poids due à la sous-alimentation sensibiliserait l'animal à l'action toxique du chloroforme, le rendrait moins résistant à l'anesthésie chloroformique, le mélange employé parvenant à le tuer, au cours de l'anesthésie, dans des conditions de durée où cet animal n'aurait pas été tué, s'il n'avait pas perdu de son poids auparavant », s'est trouvée pleinement justifiée par les expériences réalisées pour en vérifier l'exactitude.

CHAPITRE IV

Facteurs individuels spéciaux intervenant dans la résistance à l'anesthésie répétée

SOMMAIRE. — *Comment poser le problème ? Avitaminoses et chloroformisation répétée. — Déperdition azotée et anesthésie répétée.*

Un certain nombre de problèmes restaient à résoudre : et notamment celui-ci :

« Est-ce bien la privation des éléments essentiels de l'alimentation, graisses, protéines, hydrates de carbone, substances minérales (je ne parle pas de l'eau qui était toujours donnée à discrétion) qui intervient pour sensibiliser l'animal, ou peut-être l'absence de ces « facteurs accessoires de l'alimentation », les vitamines, dont les animaux se trouvaient être privés du fait de leur inanition ?

Sans doute nous avons vu que les animaux soumis à l'anesthésie répétée, s'ils mangeaient fort peu, mangeaient tout de même un peu. Leur amaigrissement est en effet moins rapide que celui des animaux privés de toute nourriture.

Mais peut-être cette privation totale d'aliments et par conséquent de vitamines joue-t-elle un rôle dans la sensibilisation de l'animal à l'action toxique du chloroforme ?

Assurément, nous verrons tout à l'heure que les animaux inanitiés n'ont jamais présenté de symptômes d'avitaminose qui pourraient faire songer que ce trouble entre pour quelque chose dans leur moindre résistance vis-à-vis de l'anesthésique.

Mais nous savons, par le laboratoire et la clinique, que les avitaminoses déclarées sont ou peuvent être précédées d'un état de préavitaminose, de précarence comme on dit aussi (10) ; et rien ne prouve que cet état, non décelable cliniquement, ne soit pas la cause de la sensibilisation au chloroforme.

Cela demandait une mise au point expérimentale.

N. B. — Il faut cependant faire remarquer que les phénomènes de carence en vitamines ne se manifestent pour ainsi dire jamais au cours de l'inanition. Mouriquand et d'autres ont démontré récemment encore qu'il s'agit, en matière d'avitaminose, plus souvent de déficit relatif que de déficit absolu. En un mot : plus le régime est restreint, moins grande est la quantité de vitamines nécessaire pour éviter les accidents cliniques.

Avitaminoses et chloroformisation répétée

I. — PIGEON

Le pigeon est le réactif de choix pour toute étude sur l'avitaminose B_1 : le Béri-Béri se manifeste chez lui par des symptômes successifs bien hiérarchisés et très nets, sur l'existence desquels on ne peut pas se méprendre.

Dans une première série de recherches (pigeons 47 et 48), j'ai nourri par gavage deux pigeons tous les jours, avec 30 grammes de riz blanc décortiqué (et glacé), plus 10 cc. d'eau. J'espérais ainsi maintenir le poids de ces animaux, tout en les mettant en état de carence en facteur B_1 (11).

Malheureusement, je ne suis pas parvenu à maintenir ces pigeons en équilibre de poids, les animaux vomissant une partie au moins du riz blanc, dont je les avais gavés.

Dans ces conditions, les expériences ne signifient rien ; on ne sait s'il faut attribuer la sensibilisation à la perte de poids ou à l'avitaminose.

J'ai donc cherché dans une autre direction. J'ai comparé deux lots de pigeons :

Premier lot : n^{os} 49 et 50 inanitiés avec eau à discrétion.

Deuxième lot : n^{os} 51 et 52 inanitiés avec eau à discrétion recevaient tous les deux jours en injection in-

tra-musculaire 2 cc. d'un extrait hydro-alcoolique de Vitamine B.

Cet extrait hydro-alcoolique de vitamine B a été préparé de la manière suivante :

1 kilogramme de levure sèche (Faex pulvis, de la Actiengesellschaft vorm. B. Siegfried-Zofingen) a été intimement mélangé avec 2 litres d'alcool éthylique à 70 degrés, et le mélange a été maintenu durant 4 heures à l'étuve à 40 degrés.

Ensuite, il a été placé dans un appareil d'agitation et il y est demeuré pendant 48 heures.

Puis on filtre sur papier ; le résidu a été porté sous la presse, ce qui a permis de recueillir encore une grande quantité de liquide.

Enfin, ce filtrat a été fortement concentré à l'étuve dans le vide à la température de 40 degrés.

On obtient ainsi un liquide brun foncé, facilement injectable, et d'une excellente conservation, à condition de le placer à la glacière.

Cet extrait a été vérifié au point de vue de son activité vitaminique au cours d'autres essais poursuivis précédemment en notre laboratoire.

Quand les pigeons eurent atteint une perte de poids sensiblement égale de l'un à l'autre (de 40 à 50 %), je fis l'essai de résistance à la toxicité du mélange anesthésiant à 8 %.

Voici le tableau comparatif des résultats :

TABLEAU VIII

1				
2	5	4	5	4
3	7	10	10	6
4	10	13	14	10
5	14	15	20	15
6	15	18	28	19
7	17	20	31	20
8	19	22	40	22
9	20	27	52	25
10	22	27		30
11	23	28		32
12	25	30		34
13	27	34		40
14	28	40		
15	32			
16	36			
17	37			
18	40			
19	45			

Comme je l'ai dit ci-dessus, lorsque ces pertes de poids furent atteintes, je fis mes essais :

Pigeon n° 49 inanitié, perte 45 %, résiste 23 minutes avant de mourir.

Pigeon n° 50 inanitié, perte 40 %, résiste 27 minutes avant de mourir.

Pigeon n° 51 recevant vitamine B, perte 52 %, résiste 105 minutes avant de mourir.

Pigeon n° 52 recevant vitamine B, perte 40 %, résiste 60 minutes avant de mourir.

Les pigeons neufs, à ce mélange, résistent 140 à 155 minutes.

Donc, très nettement, les injections de vitamine B, en extrait hydro-alcoolique, ont augmenté la résistance des pigeons vis-à-vis du chloroforme et cela dans de fortes proportions.

Cet effet ne peut être attribué à l'alcool, celui-ci ajoutant au contraire son action à celle du chloroforme m'a fait perdre plusieurs pigeons d'une autre série. J'ai commis l'imprudence de faire chez plusieurs pigeons les injections de vitamine B en extrait hydro-alcoolique soit immédiatement avant la séance d'anesthésie, soit immédiatement après, sans attendre que le réveil fut survenu. Dans le premier cas, l'anesthésie a été rapidement mortelle, dans le second les pigeons ne se sont pas réveillés et la respiration s'est progressivement atténuée et a fini par s'arrêter au bout de 15 à 20 minutes.

Sans insister, qu'il me soit permis de faire remarquer combien il faut, chez l'homme aussi être prudent quant à l'emploi de l'anesthésie, tout au moins au chloroforme, chez un sujet qui serait par exemple dans le coma alcoolique. Ces deux substances peuvent parfaitement ajouter leurs effets.

Les injections de vitamine B n'ont pas permis de maintenir intacte la résistance des animaux vis-à-vis de l'anesthésique (ce qui ressort du tableau VIII: comparaison avec des pigeons neufs).

Mais pour une large part elles ont compensé l'affaiblissement de résistance dû à la perte de poids (mort en 60 et 105 minutes au lieu de 23 et 27 minutes).

On pourrait se servir de ce phénomène pour la mise

en évidence du facteur B, mais il serait nécessaire, à coup sûr, de faire une étude plus approfondie de ce point.

L'essai parallèle avec des cobayes n'a pas donné de résultats concluants (10).

Un lot de cobayes inanitiés a reçu chaque jour 1 cc. de jus frais de citron (*per os*). Un autre lot, comparativement, recevait chaque jour 1 cc. de jus de citron chauffé durant 3 heures à l'étuve de 120 degrés (destruction de la vitamine C).

Les différences individuelles sont très grandes : peut-être aussi le facteur antiscorbutique ne joue-t-il pas, chez le cobaye, le même rôle à ce point de vue que le facteur anti-béri-bérique chez le pigeon.

Enfin, par inanition, les cobayes meurent tous en une semaine environ ; ce temps est très vraisemblablement trop court pour que le scorbut qui devrait, théoriquement, s'établir, ait le temps de faire sentir ses effets et de modifier ainsi la sensibilité du sujet. (Cliniquement le scorbut n'apparaît pas : notamment le gonflement si facile à reconnaître des grosses articulations).

Il faudrait reprendre ces essais en donnant à des cobayes un régime scorbutigène, et à d'autres, comparativement, le même régime scorbutigène auquel on aurait ajouté du jus frais de citron.

Mais encore une fois le cobaye pour l'anesthésie n'est pas un très bon sujet d'étude.

Ces recherches ne nous semblent pas manquer d'intérêt. En effet les études qui ont été faites jus-

qu'à ce jour sur la vitamine A ont montré le rôle que jouait ce facteur accessoire de l'alimentation dans la résistance aux infections microbiennes.

Les rats, en état d'avitaminose A, se montrent en effet fort peu résistants à diverses infractions microbiennes.

N'est-il pas intéressant de rapprocher de ces faits le rôle que nous venons de voir jouer par la vitamine B (directement ou indirectement) dans la défense de l'organisme à l'action, non pas cette fois des toxines microbiennes, mais à celle d'une substance organique toxique.

Il y a là tout un domaine à explorer et qui révélerait peut-être d'intéressantes choses à propos du rôle des vitamines comme facteurs de résistance (dans le sens le plus large) et peut-être aussi en ce qui concerne leur mode d'action.

Au cours du jeûne il se produit une déperdition azotée constante, donc ce qu'on appelle un amaigrissement azoté important. Cette déperdition joue-t-elle un rôle dans la sensibilisation vis-à-vis de l'action toxique du chloroforme que nous avons trouvée chez ces animaux (soit soumis au jeûne simple absolu, soit subissant l'anesthésie répétée qui entraîne un amaigrissement considérable) ?

J'ai abordé ce problème à rebours, en posant la question suivante :

« Est-il possible, en pratiquant la méthode de l'économie des protéines chez les animaux qui mai-

grissent, de montrer qu'une perte moins grande en protéines (et plus grande en hydrates de carbone et en graisses) entraîne une sensibilisation moindre à l'anesthésie *unique*. »

Disposition des expériences.

J'ai choisi deux lots de pigeons.

Lot A : n° 53, n° 54. — Inanitiés et anesthésiés à 40 et 45 % de perte.

Lot B : n° 55, n° 56. — Jeune absolu (sauf eau à discrétion), anesthésie lorsqu'ils eurent perdu autant et même plus que les pigeons du lot A (43 % et 50 %).

Les pigeons n° 55 et n° 56 recevaient tous les jours 5 cc. d'une solution à 10 % de glucose en injection intramusculaire et 5 cc. de la même solution *per os*.

L'injection de glucose permet, d'après tout ce que l'on sait du mécanisme de consommation des substances alimentaires (et notamment du rôle d'aliment d'épargne azotée des hydrates de carbone) que l'animal perde moins d'azote qu'au cours de l'inanition complète.

La quantité de glucose qui pénétrait dans l'organisme chaque jour (0,5 en injection et 0,5 par le tube digestif) était bien entendu insuffisante pour maintenir l'équilibre de poids, mais elle était suffisante pour permettre l'économie ou l'épargne des protéines (azote).

On peut admettre, grossièrement, que le gramme de glucose journalier protégeait à peu près un

gramme de protéines chaque jour, donc une quantité nullement négligeable.

Voici les résultats :

N° 53 : poids initial, 415 gr. ; perte, 40 % ; mort par anesthésie, 27 minutes ;

N° 54 : poids initial, 355 gr. ; perte, 45 % ; mort par anesthésie, 23 minutes ;

N° 55 : poids initial, 270 gr. ; perte, 43 % ; mort par anesthésie, 100 minutes ;

N° 56 : poids initial, 210 gr. , perte, 50 % ; mort par anesthésie, 115 minutes.

Les conclusions qui ressortent de ces essais sont exactement superposables à celles que nous avons pu tirer des expériences sur le rôle protecteur de la vitamine B et je puis écrire :

« L'économie des protéines n'a pas permis de maintenir intacte la résistance des animaux vis-à-vis de l'action toxique du chloroforme (comparaison avec des pigeons neufs), mais pour une large part elle a compensé l'affaiblissement de résistance dû à la perte de poids. »

Si l'on veut bien comparer avec les conclusions de la page 82, on verra qu'il n'y a que les premiers mots de changés : économie des protéines est venu remplacer : injections de vitamine B.

Et n'est-il pas étrange de constater sans y avoir songé de prime abord à cette *analogie de conséquences* d'injections de vitamine B (en extrait hydro-alcoolique) qui empêchent l'apparition de symptômes d'avitaminose — et d'injections (et aussi ingestion)

de glucose qui empêche, pour une part tout au moins, l'appauvrissement en protéines (ou azoté).

Le rapprochement de ces deux termes : protéines et vitamines, n'est-il pas suggestif ?

Assurément, si l'on voulait se laisser aller à interpréter il serait facile de construire une théorie ! Je me le suis interdit.

Je me réserve cependant, dans la suite, d'aborder cette question par la méthode expérimentale, et uniquement par cette méthode. Mais cela nous écarterait trop du cadre choisi pour le présent travail.

Il ressort donc de mes expériences que les animaux présentent une sensibilité exagérée à l'action tardivement toxique du chloroforme dans deux circonstances : premièrement, dans le cas d'une dénutrition azotée profonde ou, comme on dit encore en langage physiologique, dans le cas d'un amaigrissement azoté considérable ; deuxièmement, dans le cas d'une diminution de l'apport des vitamines (ou tout au moins de certaines vitamines).

Or il est certain que, dans maintes maladies cachectisantes de l'homme, au cours desquelles la nutrition a été insuffisamment assurée et l'alimentation réduite pour quelque raison que ce soit, les deux circonstances considérées sont réalisées. Il semble donc raisonnable de prendre certaines précautions particulièrement strictes, quand on est amené à chloroformer de tels sujets, pour éviter une intoxication chloroformique tardive, qui pourrait bien être menaçante.

Ces précautions consisteraient, ou bien à compen-

ser pendant les jours qui précèdent la chloroformisation, l'insuffisance azotée et l'insuffisance vitaminique par des moyens convenables (alimentation riche en protéines et en vitamines), ou bien à chloroformer le moins longtemps possible et avec une dose de chloroforme aussi réduite que possible.

Ce sont là d'ailleurs de simples considérations théoriques. La pratique de la chloroformisation chez les cachectiques tuberculeux, cancéreux ou autres, permettrait seule de prendre position définitive dans une telle question en ce qui concerne l'homme. Quant à l'expérience de laboratoire, elle permettrait aussi d'apporter une intéressante contribution à cet important problème ; mes expériences devraient assurément être répétées et variées pour qu'on puisse conclure de façon tranchante et catégorique ; mais déjà leurs résultats me semblent assez nets pour qu'on puisse les considérer comme fournissant une première solution.

Conclusions

I. — RÔLE DES AVITAMINOSES

1° Les injections d'extrait hydro-alcoolique de vitamine B au pigeon ont augmenté sensiblement, pour des animaux qui étaient soumis à l'anesthésie répétée, leur résistance vis-à-vis du chloroforme, et ont compensé pour une large part la diminution que

cette résistance avait subie du fait de la perte de poids concomitante.

Cet effet ne peut être attribué à l'alcool qui, en ajoutant ses effets à l'anesthésique, diminue au contraire la résistance du sujet à l'action toxique du chloroforme.

2° Les ingestions de vitamine C par le cobaye (sous forme de jus frais de citron) n'ont pas permis de tirer de conclusion. Les expériences sont contradictoires et les effets douteux.

II. — RÔLE DE LA DÉPERDITION D'AZOTE

1° L'économie des protéines de l'organisme (réalisée par des injections de glucose et aussi des ingestions) n'a pas permis de maintenir intacte chez des animaux soumis à l'anesthésie répétée leur résistance vis-à-vis de son action toxique ; mais pour une large part elle a compensé l'amoindrissement de résistance dû à la perte de poids provoquée par l'incapacité de l'anesthésie répétée au chloroforme).

2° Il convient de retenir cette analogie de conséquences d'injections de vitamine B destinées à empêcher une carence éventuelle en ce facteur accessoire de l'alimentation — et l'injection (et ingestion) de glucose qui s'oppose pour une part tout au moins au déséquilibre azoté.

CHAPITRE V

Etude anatomo-pathologique et toxicologique

SOMMAIRE. — *Citations concernant les recherches anatomo-pathologiques et toxicologiques antérieures.* — *Contribution personnelle.*

J'ai cherché dans la littérature scientifique la description des lésions que l'on peut trouver à l'autopsie des animaux morts par suite d'une intoxication chloroformique.

On sera frappé de trouver de grandes divergences dans les descriptions et de constater aussi combien peu, en général, les auteurs ont pris soin de dire comment et dans quelles conditions les lésions avaient été obtenues... et cela explique bien des choses.

Je renvoie tout d'abord au protocole de l'autopsie qu'a faite Paul Bert de son chien (1) et que j'ai transcrite intégralement au début de ce travail (voir page 17).

Presque tous les auteurs décrivent essentiellement comme lésions la stéatose ou la dégénérescence graisseuse, et les lésions sont signalées principalement pour le foie, les reins, le cœur.

Voici quelques citations :

« ...La dégénérescence graisseuse est aussi la lésion hépatique qui a été observée presque toujours chez les chiens, les chats, les lapins, les cobayes, les rats, par les divers expérimentateurs qui ont soumis ces animaux à des injections toxiques de chloroforme (Ungar, Junker, Strassmann, Töth, Ostertag, Heymans et Debüek...) »

« ...Au laboratoire comme à la clinique, la nécropsie des sujets intoxiqués par le chloroforme a permis de relever des altérations du tissu rénal sur lesquelles les auteurs s'accordent bien. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une dégénérescence graisseuse plus ou moins grave et complète suivant la durée de la survie et les conditions de la mort.

« Sokoloff a fait des expériences sur 6 chiens et sur 6 lièvres, auxquels il a fait respirer du chloroforme, sans les soumettre à une opération quelconque. 4 chiens et 5 lièvres ont présenté de l'albuminurie après une première anesthésie. Mais en renouvelant les inhalations sur les mêmes animaux cet expérimentateur a déterminé des lésions bien caractérisées du rein.

Ces lésions consistaient en de la tuméfaction trouble de l'épithélium rénal avec exsudation d'albumine dans les capsules de Bowmann, desquamation des cellules épithéliales, dégénérescence granuleuse de ces cellules et phénomènes de nécrose de quelques-unes d'entre elles, hyperémie vasculaire et petites hémorragies en divers points. La survie des animaux n'ayant pas été assez longue, la dégénérescence grais-

seuse n'avait pas eu le temps de se compléter (6). »

L'étude d'ensemble la plus complète à ma connaissance que l'on puisse citer à ce sujet est celle de Else Petri, dans le « Handbuch der speziellen Pathologische Anatomie und Histologie (12). Je cite ou je résume :

« Les lésions de l'empoisonnement chronique par le chloroforme donnent une image anatomo-pathologique qui ressemble à celle de l'alcoolisme grave...

« L'empoisonnement chronique appelle l'œdème, la coloration ictérique de la peau et des muqueuses, la conjonctivite.

« ! L'excitation locale (due à l'action directe de l'anesthésique sur les tissus) ne joue en général aucun rôle. — Mais occasionnellement le chloroforme — surtout par contact avec les yeux (L. Lewin et Guillery) peut amener des modifications des tissus (érythème, lésions exsudatives, purulentes, nécrotiques...).

« On signale des lésions des centres nerveux (surtout les anciens auteurs, mais de manière fort imprécise) et plus encore des nerfs périphériques (Lapicque et Legendre).

D'autres lésions portent sur le système nerveux intracardiaque ; Lissauer, S. Schmidt et d'autres chez les animaux, Pasini chez l'homme qui parle de :

« Œdème, chromatolyse et vacuolisation des éléments spécifiques ».

« Le muscle cardiaque d'autre part présente de la dégénérescence trouble. On signale encore la hyalinisation et stéatose des grosses artères, des artères cérébrales et des artères de la rate. Les lésions hépa-

tiques ressemblent à celles qui sont dues à l'intoxication par le phosphore : stéatose et dégénérescence graisseuse.

« Les reins, probablement comme conséquence des troubles hépatiques, prennent une part importante à la stéatose généralisée et présentent des lésions épithéliales et intersticielles.

« On retrouve le chloroforme dans la graisse de la moelle osseuse même dix mois après la mort (R. Ostertag) (13). »

Cette importante documentation que l'on vient de lire contient l'essentiel de ce qui a été décrit à ce sujet et résume fort bien les travaux précédents.

Mais qu'il me soit permis de citer encore quelques auteurs qui décrivent plus particulièrement telle ou telle lésion.

R. STRASSMANN (14) :

« Après respiration prolongée (???) de chloroforme chez le chien on trouve une dégénérescence graisseuse des organes internes, surtout du foie et du cœur, rarement des autres organes.

F. BOCK (15) :

D'après quelques autopsies chez l'homme comme chez des animaux d'expérience, Bock conclut qu'après toute narcose chloroformique prolongée il se produit, proportionnellement à la durée de l'action toxique, une dégénérescence graisseuse du foie qui, dans la règle, ne se signale par aucun symptôme clinique.

Par chloroformisation prolongée ou répétée, apparaît chez l'homme comme chez l'animal, dans le

centre des acini, de la nécrose et à la périphérie des acini une forte dégénérescence graisseuse. L'image fait songer à l'atrophie jaune aiguë du foie de l'intoxication par le phosphore.

DOYON, Cl. GAUTIER, A. POLICARD (17) :

« L'expérience suivante prouve qu'une anesthésie chloroformique un peu prolongée exerce une action nécrosante qui se poursuit après la cessation de l'anesthésie.

« Un chien à jeun depuis 24 heures est anesthésié au chloroforme pendant 2 heures 45 minutes. On a prélevé trois échantillons de foie : un avant l'anesthésie, un immédiatement après, le dernier 6 heures après la fin de l'anesthésie. »

On constate que les lésions (qui sont décrites) progressent et tout n'est qu'une question de degré.

DOYON et POLICARD (18) :

« Les lésions produites par inhalation de chloroforme sont absolument superposables à celles que l'on observe à la suite de l'ingestion de ce poison. Leur intensité peut être différente, mais leurs caractéristiques générales sont les mêmes lésions nécrobiotiques et la congestion de la région sus-hépatique du lobule, l'intégrité relative de la zone porte. »

Cl. AUBERTIN (19) :

Cl. Aubertin, qui a fait des expériences sur le rat blanc et la souris blanche et n'a jamais constaté d'ictère, conclut néanmoins que les lésions anatomopathologiques produites par une séance unique pro-

longée d'anesthésie chloroformique sont de deux ordres :

1° Altérations viscérales prédominant de beaucoup sur le foie ;

2° Phénomènes congestifs et hémorragiques généralisés.

Il suggère que peut-être les phénomènes hémorragiques sont en partie déterminés par l'insuffisance hépatique, conformément aux faits mis en lumière par Doyon (voir ci-dessus).

A. L. M. MUSKENS (20) :

« Le point principal d'attaque dû chloroforme est le foie ; aussi l'acétonurie de l'empoisonnement par le chloroforme est une conséquence de l'altération hépatique. »

Enfin trois citations concernant les capsules surrénales.

Pierre MANCEAU (45) écrit parmi les conclusions de sa thèse :

« Il y a (après l'anesthésie, chez le rat et le cobaye) un abaissement de la cholestérine et des lécithines sous l'influence du chloroforme. Cet anesthésique est celui qui produit les plus fortes variations, ainsi que le protoxyde d'azote. Il y a souvent augmentation du poids des capsules surrénales. »

C. MARCHETTI (21) :

Trouve des lésions des surrénales et une diminution de la teneur de ces glandes en adrénaline.

L. DONZELLI (22) :

« Qu'il s'agisse de narcose prolongée ou répétée, le

chloroforme ne produit pas de lésions du système chromaffine des capsules surrénales. »

Je cite volontairement ces dernières observations quelque peu contradictoires pour souligner le fait qu'en matière de lésions produites par le chloroforme sur les divers organes, tout revient à une question de mode d'administration, de durée, de dose, etc..., d'espèce aussi.

Décrire les lésions sans indiquer en même temps de manière très précise la façon dont on les a obtenues ne signifie rien du tout et constitue un travail, qui ne peut être pris en considération.

Tout à l'heure, quand je décrirai ce que j'ai trouvé dans mes propres expériences, on remarquera des différences très grandes (sinon essentielles) avec toutes les citations précédentes. Ces différences tiennent sans aucun doute à ce que j'ai opéré dans des conditions essentiellement différentes de ces auteurs.

Mes conclusions, pour ces mêmes raisons, ne devront pas être généralisées, mais seulement appliquées à des cas répondant à des conditions strictement correspondantes.

Avant de donner le résultat de mes propres recherches dans ce domaine, je voudrais encore reproduire quelques indications ou conclusions empruntées à divers travaux et à divers auteurs, et qui intéressent la question de l'action du chloroforme sur le sang circulant.

Je ne parlerai pas de l'action du chloroforme sur le sang *in vitro*, qui sort du cadre de mon travail

A. — *Action sur la coagulabilité du sang*

DOYON (23, 24) :

« I. — Le chloroforme détermine parallèlement l'incoagulabilité du sang, la disparition du fibrinogène du plasma, la nécrose du foie. L'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène ne se produisent dans l'intoxication chloroformique que si le foie est nécrosé. L'action du chloroforme sur le sang est donc indirecte.

« II. — J'ai constaté dans un cas chez le chien l'incoagulabilité du sang et la nécrose du foie à la suite de l'administration pendant 35 minutes de chloroforme par inhalation...

« Le chien est mort 28 heures après l'anesthésie. Le sang recueilli le lendemain de l'anesthésie était incoagulable : il ne contenait plus que des traces de fibrine. Le foie était jaune et présentait à l'examen microscopique de la *nécrose de coagulation* très accusée et généralisée. Les reins présentaient de la sclérose corticale et médullaire.

« III. — Il est probable que l'existence de lésions rénales anciennes explique la gravité des accidents post-anesthésiques du chien dont je publie l'observation. »

G. H. WHIPPLE et S. A. HURWITZ (25) :

« Une narcose de deux heures ou plus au chloroforme chez le chien provoque une nécrose centrale du foie. Parallèlement à son intensité se produit une

diminution du fibrinogène du sang pouvant aller jusqu'à une disparition complète, à tel point que les animaux, pour une blessure légère, ont des hémorragies incoercibles. Si le foie guérit, ce qui peut arriver même après des empoisonnements graves, le fibrinogène du sang revient à son taux normal et peut même le dépasser...

« Le calcium sanguin reste normal dans les intoxications graves ou peut même être légèrement augmenté. La quantité de thrombine reste normale. »

B. — *Action sur la chimie du sang*

E. K. MARSHALL et L. G. ROWNTREE (27) :

« L'azote non protéique, l'urée et les amino-acides sont parfois augmentés dans le sérum sanguin au stade terminal (de l'intoxication chloroformique) ; la répartition de l'azote de l'urine entre l'urée, l'ammoniaque, les acides aminés, n'est pas toujours troublée.

« On signale une diminution de l'élimination d'urée dans l'intoxication grave par le chloroforme. »

STANLEY, P. REIMANN et F. L. HARTMAN (28 et 29) :

« Il y a durant l'anesthésie des changements faibles mais cependant indubitables du métabolisme général.

« On observe notamment une diminution du bicarbonate du plasma sanguin. »

P. SCHENK (30) :

« Il se produit dans l'organisme pendant et après

la narcose chloroformique une accumulation de produits intermédiaires du métabolisme hydrocarboné et des substances phosphorées... qui joue un rôle dans la production d'une acidose.

C. — *Action du chloroforme sur l'hémoglobine*

GANGITANO (33) :

« L'anesthésie chloroformique agit d'une manière profonde et durable sur les corpuscules rouges du sang ; elle altère le pouvoir que possède l'hémoglobine de fixer l'oxygène et le retour à l'état normal ne s'effectue qu'au bout d'un temps beaucoup plus long qu'on ne le suppose généralement. Dans une première période, celle qui suit immédiatement l'anesthésie, le pouvoir fixateur de l'hémoglobine se trouve subitement diminué ; au bout de 2 à 4 jours, le coefficient d'absorption d'oxygène augmente au point de dépasser la valeur physiologique (deuxième période). L'action du chloroforme n'est pas épuisée à ce moment comme on pourrait l'admettre ; mais avec des oscillations la fonction respiratoire du sang se reprend à diminuer sans cependant que cette diminution secondaire atteigne le degré de la diminution primitive (troisième période). Ensuite, au bout de 4 à 10 jours et plus ou moins lentement on observe chez l'homme le retour définitif à l'état normal qui est atteint 20 à 25 jours après une anesthésie chloroformique ordinaire (quatrième période). »

G. A. BUCKMAKER et J. A. GARDNER (32) :

Recherches sur la ventilation pulmonaire des chats au cours de la narcose chloroformique. Les recherches ont montré que la diminution du contenu en oxygène du sang pendant la narcose ne provient pas de la modification du type respiratoire, mais de ce que le chloroforme agit sur le pouvoir de fixation et de transport de l'oxygène par les globules rouges.

En rapport avec ces notions, je puis encore citer les auteurs suivants :

DESGREZ et NICLOUX (34) :

« Le sang normal donne à l'analyse une faible proportion de CO. Ce gaz augmente dans le sang des animaux anesthésiés par le chloroforme. Celui-ci se décompose et donne lieu à la formation d'oxyde de carbone. »

DESGREZ et NICLOUX (35) :

« *In vitro*, en présence d'alcalins, le chloroforme se décompose et donne de l'oxyde de carbone.

« *In vivo* :

« 1° La spectroscopie est incertaine pour les faibles proportions d'oxyde de carbone. Le seul bon appareil est le grisomètre de Gréhant (Comp. rend. Acad. Sciences du 8 nov. 1897). On recherche la réduction normale au grisomètre avant l'anesthésie, pendant et après. L'expérience indique environ 0 cc. 52 de Co pour 100 cc. de sang pour l'anesthésie profonde, soit environ 25 cc. pour la totalité de l'organisme humain.

« 2° Autre méthode : analyse et dosage de CO par l'acide iodique anhydre à la température de 150 degrés. »

Enfin, en 1909, Nicloux écrit :

NICLOUX (39 et 40) :

« Chez le lapin, le chloroforme fixé dans l'organisme au moment de l'anesthésie est éliminé ultérieurement par les poumons en presque totalité (l'élimination par la peau doit être très petite, l'élimination par l'urine est absolument négligeable, comme je l'ai démontré (voir ma note sur l'élimination du chloroforme par l'urine, Soc. de Biol., 1906, tome LX, p. 1054).

« Une partie très petite, 10 à 15 % de la quantité fixée, ne se retrouve pas et subit vraisemblablement la transformation que nous avons indiquée A. Desgrez et moi-même en 1898 : à savoir une saponification en milieu alcalin (celui du sang, des humeurs, des tissus) avec production d'oxyde de carbone.

« Chez le chien cette décomposition paraît beaucoup plus grande. Toutefois pour que ce fait soit définitivement acquis, il serait préférable de laisser ces animaux dans des conditions physiologiques, ce que je n'ai pu réaliser jusqu'ici. Je poursuis mes recherches dans ce sens. »

Une fois de plus nous voyons combien la notion d'espèce est importante en ce sujet.

Comparaison avec nos recherches personnelles

En comparaison avec le protocole d'autopsie de P. Bert, je donne comme type un protocole d'autopsie d'un pigeon qui a été soumis 21 fois à l'anesthésie

avec le mélange à 8 % durant 3/4 d'heure (pigeon n° 18 du tableau I, page 53).

Mort avec 46 % de perte de poids au cours de sa 21^e anesthésie, sans incidents.

« Amaigrissement très considérable ; les os sont excessivement saillants. Pas de modifications du plumage. Pas de lésions visibles des yeux.

« Tous les organes, à l'ouverture de la cavité générale du corps, semblent pauvres en graisse. Pas d'hémorragies, pas de stase.

« Cœur en diastole, teinte assez pâle. Incision de l'oreillette droite et prélèvement du sang qui s'écoule.

« Le jabot et le gésier sont vides ; le contenu intestinal est peu important.

« Foie de coloration un peu brune, pas très marquée ; surface lisse, un peu mou et pâteux à la coupe.

« Reins sans particularités. »

Je prélève immédiatement pour examen microscopique les organes suivants : foie, cœur, reins, poumons, et je les fixe à la formaline à 4 %.

Examen microscopique de ces organes dû à l'obligeance de M. le Professeur J.-L. Nicod (Institut d'Anatomie Pathologique de l'Université) :

Lausanne, le 1^{er} avril 1930 (n° 345).

*Tous les fragments examinés ont été colorés par l'hémalun et l'érythrosine, et par le Soudan III pour la graisse.

1° Foie. — Structure générale conservée, normale. Les cellules hépatiques contiennent des gouttelettes de graisse fines et moyennes en très grande quantité.

Pas d'augmentation du tissu conjonctif. Contenu en sang moyen. Pas de lésions inflammatoires.

Diagnostic : stéatose.

2° Cœur. — Tissu musculaire normalement développé. Le tissu fibreux n'est pas augmenté. Les cellules cardiaques contiennent très fréquemment de fines gouttelettes de graisse. Par endroits la stéatose est diffuse ; ailleurs elle est plutôt en foyers.

Diagnostic : stéatose.

3° Reins. — Glomérules et tubes intacts. Pas de lésions inflammatoires ; les cellules ne semblent pas gonflées : leur protoplasma ne contient que très rarement de fines gouttelettes de graisse. Les parois vasculaires se colorent diffusément en jaune par le Soudan.

4° Poumons. — Structure normale. Pas de lésions inflammatoires. Les parois vasculaires se colorent comme dans les reins diffusément par le Soudan.

Le Professeur Nicod a encore examiné un autre foie, provenant d'un pigeon qui avait aussi été soumis à l'anesthésie répétée.

« Fragment de foie de consistance molle. La structure acineuse est reconnaissable. Les cellules hépatiques contiennent fréquemment de grosses gouttelettes de graisse. En plein parenchyme on trouve de nombreux petits foyers leucocytaires. »

Diagnostic : stéatose, abcès ?

26 mars 1931 (n° 317.)

En somme, à part cette stéatose, parfois accentuée il est vrai, on peut être frappé de la discrétion des lésions.

Notamment nous n'avons pas pu retrouver la nécrose si fréquemment signalée par les auteurs.

L'examen macroscopique fait au cours des autopsies pratiquées systématiquement chez tous les pigeons qui sont morts du fait de l'anesthésie chronique, n'ont jamais révélé d'altérations graves des organes thoraciques ou abdominaux.

Et pourtant on ne peut pas dire qu'il s'agisse de cas (voir page 92) dans lesquels les lésions nécrotiques n'ont pas eu le temps de se produire et d'évoluer : il y a eu souvent plus de trois semaines entre le début et l'empoisonnement de la mort.

Chez les cobayes par contre, où les lésions étaient encore plus discrètes, on pourrait objecter, avec plus de valeur, que les altérations eussent été peut-être plus profondes, si elles avaient eu le temps d'évoluer.

Je citerai pourtant le cas étonnant d'un jeune cobaye pesant 175 grammes soumis tous les jours à l'anesthésie à 6 % pendant 20 minutes.

Après avoir perdu jusqu'à 15 % de son poids il a tout regagné le 13^e jour et a ensuite dépassé son poids primitif. Au bout d'un mois (donc après 30 séances d'anesthésie) il pesait 20 % en plus que son poids primitif. Quelles lésions admettre chez un animal aussi fragile que le cobaye (mes expériences m'ont démontré cette fragilité) qui a non seulement maintenu son poids, mais a continué partiellement tout au moins sa croissance pondérale et son développement corporel ?

Mais nous avons déjà vu que les jeunes sujets pouvaient être anormalement résistants vis-à-vis du chlo-

roforme. Je cite à ce point de vue l'article suivant de G. H. Whipple (*Journal experimental Medicine*, XV, 246) :

« On trouve les mêmes lésions hépatiques chez les animaux gravides que chez les autres, quand ils sont soumis à l'intoxication par le chloroforme.

« Par contre les fœtus ou les jeunes ne présentent pas d'altération du foie bien que le contenu en chloroforme de leurs organes soit sensiblement égal chez eux à ce qu'il est chez la mère.

« Chez de jeunes chiens, la narcose chloroformique prolongée n'entraîne point de nécrose hépatique dans la première semaine, et n'entraîne que de modestes lésions dans les deux semaines suivantes. »

Enfin je n'ai eu qu'une seule fois l'occasion de noter de la conjonctivite (sans kératite) strictement inflammatoire, non purulente, chez un pigeon. Il est vraisemblable que les lésions oculaires signalées parfois sont dues surtout à ce qu'au cours de la narcose au chloroforme, cette substance a pu atteindre directement la conjonctive et la léser (ou la cornée). Grâce à la méthode d'anesthésie par mélanges titrés que j'avais adoptée, je n'ai jamais observé cette complication.

Autres actions du chloroforme

A. — Sur la coagulabilité du sang « in vivo ».

Chaque fois que j'ai eu l'occasion de recueillir, tout de suite après la mort, du sang liquide dans les vais-

seaux, ce sang a coagulé dans les délais normaux, et cela autant chez le pigeon que chez le cobaye.

Je ne puis donc, dans les conditions où j'ai opéré et sur les animaux choisis, confirmer les observations de Doyon (23, 24), de Whipple et Hurwitz (25). J'ai trouvé des résultats opposés à ceux de ces derniers auteurs qui décrivaient une :

« ...diminution du fibrinogène du sang pouvant aller jusqu'à une disparition complète, à tel point que les animaux, pour une blessure légère, ont des hémorragies incoercibles. »

Or j'ai eu l'occasion, au cours de mes recherches, de faire, à des pigeons anesthésiés tous les jours, des injections intramusculaires diverses, et parfois avec d'assez grosses aiguilles. Il arrivait souvent que lorsque je retirais l'aiguille des masses musculaires pectorales où je l'avais enfoncée, une goutte de sang venait sourdre à la surface de la peau. Mais cette hémorragie (?) s'est toujours arrêtée immédiatement ; de plus, dans la suite, l'autopsie ne m'a jamais révélé aucune suffusion sanguine sous-cutanée ou intramusculaire.

C. — Action du chloroforme sur l'hémoglobine.

Desgrez, Nicloux et d'autres auteurs (33 à 40) ont signalé la présence d'oxyde de cardone parmi les produits de décomposition du chloroforme *in vitro* et *in vivo*.

J'ai voulu vérifier si l'on pouvait retrouver ce gaz combiné à l'hémoglobine, chez les animaux que je soumettais à l'anesthésie répétée. En effet ce de-

vaient être là les conditions idéales pour l'accumulation d'oxyde de carbone dans le sang.

Mais je n'ai malheureusement pu faire mes recherches qu'à l'aide du spectroscope. Or par leurs travaux Desgrez et Nicloux (35) ont démontré que la spectroscopie est une méthode incertaine pour la recherche de faibles proportions d'oxyde de carbone et que le grisoumètre de Gréhant est bien préférable.

Toutes les recherches spectroscopiques que j'ai faites en grand nombre m'ont démontré la présence de deux bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine transformables en la bande unique de l'hémoglobine réduite (par le sulfhydrate d'ammoniaque). Mais je n'ai point trouvé de carboxyhémoglobine.

Je ne conclus naturellement pas de ces recherches qu'il ne se produise pas d'oxyde de carbone dans le sang des animaux soumis à l'anesthésie répétée, mais je puis supposer que leur sang n'en contient pas de grandes proportions puisque la spectroscopie n'en révèle point.

De plus quand cette soustraction d'une certaine quantité d'hémoglobine par le CO introduit dans le sang peut jouer un rôle clinique, il est toujours possible de révéler par la spectroscopie une proportion appréciable de carboxyhémoglobine.

On est donc en droit d'affirmer que dans le cas des recherches décrites dans le présent travail l'intoxication oxycarbonée ne joue pas de rôle important.

Je n'ai pas davantage pu déceler la présence de méthémoglobine.

Conclusions

1° Contrairement à l'opinion de nombreux auteurs cités, l'autopsie des animaux d'expérience ne m'a révélé, à part une stéatose assez généralisée, que des lésions en somme relativement discrètes. Ces lésions, par elles-mêmes, me semblent insuffisantes pour expliquer la mort.

2° Je n'ai jamais constaté les lésions oculaires signalées par divers auteurs (sauf dans un cas une légère conjonctivite non purulente).

3° Je n'ai pas observé d'action du chloroforme sur le temps de saignement et sur la coagulabilité du sang chez les animaux utilisés et dans les conditions expérimentales envisagées (comme cela avait été signalé parfois).

4° L'intoxication oxycarbonée (due à l'oxyde de carbone, qui semble se trouver parmi les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme) ne joue vraisemblablement aucun rôle dans les recherches rapportées dans le présent travail, puisque les recherches spectroscopiques n'ont pas révélé la présence de carboxyhémoglobine.

6° La formation de méthémoglobine, pour les mêmes raisons, ne joue pas non plus de rôle appréciable.

Conclusions générales

Il ressort de notre étude de l'anesthésie chloroformique unique et répétée, réalisée expérimentalement sur le pigeon et le cobaye, grâce à la méthode des « mélanges titrés » que :

I. — La résistance des animaux à l'anesthésie chloroformique unique poussée jusqu'à la mort varie suivant : *a)* les conditions de l'anesthésie ; *b)* les conditions particulières au sujet, qui constituent son coefficient individuel de résistance.

II. — La résistance des animaux à l'anesthésie chloroformique répétée varie suivant : *a)* les conditions de l'anesthésie (rythme, durée, richesse en chloroforme du mélange employé) ; *b)* les conditions individuelles (espèce, âge, perte de poids, conditions spéciales). En étudiant plus particulièrement ces dernières, nos expériences ont montré que :

III. — L'administration de vitamine B, facteur anti-béri-bérique, au pigeon soumis à la chloroformisation répétée, a permis pour une large part de compenser la diminution de résistance subie par l'animal du fait de la perte de poids concomitante,

L'administration de vitamine C au cobaye dans le même but a donné des résultats douteux.

La déperdition azotée qui survient au cours de la perte de poids subie par l'animal du fait de la chloroformisation répétée est aussi un facteur sensibilisateur et aggravant.

IV. — Dans les conditions spéciales où nous nous sommes placés pour réaliser nos expériences, nous n'avons pas pu en général retrouver les lésions anatomopathologiques ou les particularités toxicologiques signalées par divers auteurs.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
Léon BERARD.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 29 Juin 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE

Bibliographie

Ouvrages analysés ou cités.

1. Paul BERT. — Intoxication chronique par le chloroforme. *Comp. rendus Soc. Biol.*, 1885, p. 571.
2. A. DASTRE. — Les anesthésiques. 1890, Paris.
- 2 bis Claude BERNARD. — Leçons sur les anesthésiques. Paris, 1875.
3. Paul BERT. — La pression barométrique. 1878, Paris.
4. M. ARTHUS. — Précis de Physiologie. 1927 (7^e édition), Masson, Paris.
5. BALTHAZARD. — Médecine légale, 3^e édition, page 89.
6. Ch. RICHTER. — Dictionnaire de Physiologie ; article Chloroforme et très grosse bibliographie et article Anesthésie.
7. H. ARTHUS. — Etudes expérimentales sur l'anesthésie chloroformique. *Archives Int. de Physiol.*, XXII, p. 259.
8. REGNAULD et VILLEJEAN. — Observations complémentaires sur les anesthésiques forméniques. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 1885, p. 387.
9. R. RUBOIS. — Observations pour servir à l'histoire de l'intoxication chronique par le chloroforme. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 1885, p. 430.
10. Docteur L. WEILL. — Contribution à l'étude des anémies d'origine alimentaire de l'enfant. *Thèse de Lyon*, 1930.

11. E. DE KOKAS. — Etudes sur la vitamine B et sur l'avitaminose B du pigeon. *Arch. Int. Phys.*, 1930, vol. 32, p. 15.
12. ELSE PETRI. — Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie (F. Henke et O. Lubarsch). *X Band. Vergiftungen*, 1930, p. 260.
13. R. OSTERTAG. — Action mortelle tardive du chloroforme. *Virchow's Archiv.*, 118, p. 250.
14. FR. STRASSMANN. — Tödliche Nachwirkung der Chloroform Narkose. *Virch. Arch.*, 115, p. 1.
15. F. BOCK. — Experimentelle Untersuchungen über die Folgen lang dauernder Chloroformnarkosen. Diss. Berne, 1910.
16. L. ASCHOFF. — Pathologische Anatomie.
17. M. DOYON, Cl. GAUTIER, A. POLICARD. — Lésions hépatiques provoquées par l'anesthésie chloroformique. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 1909, I, p. 27.
18. DOYON et POLICARD. — Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme. *Comp. rend. Soc. Biol.*, LXVI, p. 295, 1909.
19. Ch. AUBERTIN. . . La mort tardive après anesthésie chloroformique. *Comp. rend. Soc. Biol.*, 1909, II, p. 574.
20. A. L. M. MUSKENS. — Klinisch. und experim. Beitrag zur Kenntnis des Chloroformspättodes. *Grenz. gef. d. Med. und Chir.*, 22, p. 568.
21. G. MARCHETTI. — Sur la réaction fonctionnelle du tissu chromaffine à la narcose chloroformique. *Pathologica*, 3, p. 3.
22. L. DONZELLI. — *Arch. Farmacol.*, 11, p. 51.
23. M. DOYON. — Accidents post-anesthésiques. — Incoagulabilité du sang et nécrose du foie consécutives à l'anesthésie chloroformique. *Comp. rend. Soc. Biol.*, vol. 64, p. 264, 1909.
24. M. DOYON. — Danger du chloroforme. *C. R. Acad. Sciences*, 22 décembre 1909, CXLVIII, 522.

25. G. H. WHIPPLE et S. A. HURWITZ. — *J. of experimental Med.*, 1911, vol. 13, p. 136.
26. R. LÆWY et A. PARIS. — Sur quelques modifications du sang dans l'anesthésie par le chloroforme. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 188.
27. E. R. MARSHALL and L. G. ROWNTREE. — Recherches sur les fonctions hépatiques et rénales au cours de l'empoisonnement expérimental par le phosphore. *J. of experimental Med.*, vol. 22, p. 333.
28. STANLEY, P. REIMANN and F. L. HARTMANN. — Effect of anesthesia and operation on certain metabolites. *Am. J. Phys.*, L, p. 82.
29. G. HENDERSON. — *J. Biol. Chem.*, 1918, vol. 33, p. 371.
30. P. SCHENK. — Die Wirkung der Chloroformnarkose auf den Körperhaushalt. *Arch. f. exper. Path. und Pharmacol.*, 1923, vol. 99, p. 206.
31. E. HIRSCH. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, vol. 93, p. 355.
32. G. A. BUCKMASHER et J. A. GARDNER. — *Proc. Royal Soc. London*, vol. 84, p. 347.
33. F. GANGITANO — Importance et durée des effets de la narcose chloroformique sur le sang de l'homme. *Arch. italiennes de biologie*, 51, p. 65, 1909.
34. DESGREZ et NICLOUX. — Sur la décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1898, p. 274.
35. DESGREZ et NICLOUX. — Décomposition du chloroforme dans l'organisme. *Arch. de Physiol.*, 1898, p. 377.
36. NICLOUX. — Sur l'oxyde de carbone. *Arch. Physiol.*, 1898, p. 434.

37. NICLOUX. — Communications diverses :
C. R. Acad. Sciences, 1898, p. 1526.
C. R. Soc. Biol., 1901, p. 611.
C. R. Acad. Sciences, 1901, p. 1501.
38. NICLOUX. — Sur l'oxyde de carbone du sang. C. R. Soc. Biol., 1901, p. 953.
39. NICLOUX. — Modification du procédé de dosage du chloroforme dans le sang et les tissus. C. R. Soc. Biol., 1907, p. 391.
40. NICLOUX. — Sur le sort du chloroforme dans l'organisme. C. R. Soc. Biol., 1909, II, p. 274.
41. NICLOUX. — Elimination du chloroforme par l'urine. C. R. Soc. Biol., 1906, tome 60, p. 1054.
42. NICLOUX. — Sur le sort du chloroforme dans l'organisme. *J. Physiol. et Path. Génér.*, 1909, p. 576.
43. Henry CARDOT et Henri LAUGIER. — Anesthésie par inj. intraveineuses d'un mélange alcool-chloroform. C. R. Soc. Biol., 1922, II, 889.
44. NICLOUX. — Microdosages du chloroforme dans le sang et les tissus. C. R. Soc. Biol., 1924, II, p. 1282.
45. Pierre MANCEAU. — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale. *Thèse de Lyon*, 1924-25.

Ouvrages consultés (par ordre alphabétique d'auteurs).

- 45 bis BERNARD (Cl.). — Leçons sur les anesthésiques. Paris, 1875.
46. BIERICH (R.). — *Pflügers Archiv*, 174, p. 202.
47. BURGE (W. E.), NEILL (A. J.) et ASHMAN (R.). — *Am. J. Physiol.*, 45, p. 388.
48. CALABRESE (O.). — *Bull. Scienz. Med.*, 1911, p. 576.
49. CAMPBELL (J. Argyll). — *J. of Phys.*, 42, Proc. phys. soc., XXXIII.

50. CLOETTA (M.) et THOMANN (H.). — *Arch. f. exp. u. Path.*, 103, p. 260.
51. CLOETTA (M.). — *Verd. d. naturf. Ges. Zürich*, 62, p. 194.
52. CSILLAG (E.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 131, p. 279.
53. FERRIER — *Revue de Chirurgie*, 1885.
54. FLAMM (S.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 138, p. 257.
55. FUHNER (H.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 120, p. 83.
56. GRAHAM (E. A.). — *J. of exp. Med.*, 22, p. 48.
57. HÖBER (R.). — *Plügers Arch*, 174, p. 202.
58. HÜRTHLE (R.). — *Arch. f. exp. Path. und Phys.*, 110, p. 161.
59. IDE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, II, 669.
60. KNAFFL-LENZ (Ev.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 84, p. 66.
61. KOCHMANN (W.) et STECKER (W.). — *Bioch. Zeitsch.*, 43, p. 410.
62. LAPICQUE et LEGENDRE. — *J. Phys. et Path. génér.*, 20, p. 163.
63. LENDLE (L.). — *Arch. f. exp. Phys. u., Path.* ; 125, p. 287 ; 132, p. 214 ; 138, p. 152 ; 139, p. 179.
64. LÉVY (A.-G.). — *Proc. phys. Soc. Jan. 1911*, dans *J. of Phys.*, 42, 111.
65. LÉVY (A.-G.). — *Proc. phys. Soc. Oct. 1911*, dans *J. of Phys.*, 43, XVIII.
66. MANSFELD (G.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 131, p. 288.
67. MULLER (B.). — *Arch. Klin. Chir.*, 75, p. 896, 1905.
68. MUSKENS (A. L. M.). — *Analyse dans Tier Chemie*, 1911, p. 836.
69. RAYSKY. — *Analyse dans Tier Chemie*, 1911, p. 836.
70. RITCHIE (A. D.). — *Proc. Physiol. Soc. Febr. 1925*, dans *J. of Physiolog.*, 59, LXXXIII.

- : —
71. ROTHFELD (J.). — *Pflügers Arch.*, 149, p. 435.
 72. ROURKE et PLASS (Ed.). — *Am. J. of Physiol.*, 84, p. 42.
 73. SALKOWSI (E.). — *Virchow's Arch.*, 115, p. 339.
 74. SCHMIDT (A.) et DAVID (O.). — *Münch. Med. Woch.*, 58, p. 25.
 75. SHERRINGTON (C. S.) and SOWTON (S. M.). — *J. of Physiol.*, 42, p. 383.
 76. SOMLÖ (P.). — *Arch. exp. Phys. u. Path.*, 101, p. 259.
 77. SOMLÖ (P.). — *Ibid.*, p. 285.
 78. STAMM (W.). — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 111, p. 133.
 79. STEINMEZER. — *Arch. f. exp. Phys. u. Path.*, 132, p. 172.
 80. STIERLIN (R.). — *Analyse dans Tier Chemie*, 1911, p. 836.
 81. STRASSMANN (F.). — *Virchow's Arch.*, 115, p. 1.
 82. SZIRMAY (J. V.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 101, p. 273.
 83. VERNON (M.). — *J. of Physiol.*, 47, p. 15.
 84. VÉSZI (J.). — *Pflügers Arch.*, 170, p. 313.
 85. WÖHLISCH (E.) und DU MESNIL DE ROCHEMONT (R.). — *Zeitsch. für Biol.*, 87, p. 364.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
PLAN DE TRAVAIL	12
<i>Chapitre Premier.</i> — Note de Paul Bert qui sert de point de départ à ce travail. — Remarques à propos de cette note. — Exposé de la techni- que suivie: choix de l'anesthésique, des ani- maux, du mode d'anesthésie	13
<i>Chapitre II.</i> — Anesthésie chloroformique. — In- fluence des conditions individuelles. — Pro- gression et accidents de l'anesthésie chlorofor- mique	27
<i>Chapitre III.</i> — Anesthésie chloroformique répétée. — Citations d'observations concernant les ré- sultats sur l'introduction répétée de chlorofor- me dans l'organisme. — Remarques person- nelles	43
<i>Chapitre IV.</i> — Facteurs individuels spéciaux inter- venant dans la résistance à l'anesthésie répétée	77
<i>Chapitre V.</i> — Etude anatomo-pathologique et toxi- cologique. — Citations concernant les recher- ches anatomo-pathologiques et toxicologiques antérieures. — Contribution personnelle	91
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	111
BIBLIOGRAPHIE	113



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



